



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

PANCREATITE CANINA:
ESTUDO RETROSPETIVO DE 17 CASOS CLÍNICOS (2009 – 2013)

BÁRBARA LIMA MARQUES

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI:

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira
Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza
Doutora Maria Teresa Mendes Vitor Villa
de Brito

ORIENTADOR:

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza

2015

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

PANCREATITE CANINA:
ESTUDO RETROSPETIVO DE 17 CASOS CLÍNICOS (2009 – 2013)

BÁRBARA LIMA MARQUES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI:

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira
Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza
Doutora Maria Teresa Mendes Vitor Villa
de Brito

ORIENTADOR:

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza

2015

LISBOA

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Manuela Grave Rodeia Espada Niza a transmissão de conhecimentos, orientação e constante apoio demonstrado ao longo do estágio e da realização deste trabalho.

Deixo também o meu agradecimento à minha família, em particular ao meu pai, por todos os esforços e sacrifícios que realizou para que pudesse concluir este curso.

Agradeço ao corpo clínico da Azevet, quer pela transmissão de conhecimentos, quer pela motivação e amizade que me foi oferecida ao longo de todo o período de estágio e da realização da presente dissertação de mestrado. Ao Dr. Rui Lemos Ferreira em particular, por me ter incutido a procura pela excelência em todos os trabalhos que vier a realizar futuramente, assim como na prática clínica. À Dr.^a Ivana Coimbra agradeço por todo o conhecimento partilhado e pela motivação na procura de novo conhecimento. Às auxiliares Paula Pereira e Rita Ferrete, por toda a paciência e apoio que me foi ofereceram.

Agradeço também ao corpo clínico do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, por todos os ensinamentos e apoio prestados ao longo do estágio curricular.

Agradeço o apoio e a amizade oferecidos pela Dr.^a. Diana Marinheiro ao longo deste período.

Ao Dr. Telmo Nunes, agradeço por todo apoio e orientação oferecida ao longo da realização do deste estudo, mas também pela paciência e disponibilidade demonstradas ao longo deste período.

PANCREATITE CANINA:

ESTUDO RETROSPETIVO DE 17 CASOS CLÍNICOS (2009 – 2013)

Resumo

Este trabalho acrescenta informação à caracterização da pancreatite canina, apoiando os estudos anteriores que sugerem que esta é uma doença de etiologia multifatorial, caracterizada por uma apresentação clínica inespecífica e diagnóstico difícil.

Este estudo retrospectivo, de 17 casos clínicos, teve como objetivo a caracterização da apresentação clínica e do diagnóstico de pancreatite canina, bem como a avaliação da presença de potenciais indicadores de prognóstico, através da avaliação da taxa de recuperação dos pacientes. Tanto a apresentação clínica, como os sinais clínicos apresentados pelos pacientes, foram semelhantes aos descritos por outros autores.

Encontrou-se associação significativa ($p=0,008$) entre a presença de hiperlipidémia e a ocorrência de recidivas. Comprovou-se também, que estão sujeitos a um período de recuperação prolongado, os animais que se apresentam à consulta com anorexia ou inapetência ($p=0,009$) e/ou com perda de peso ($p=0,017$), bem como a identificação de potenciais fatores de risco e/ou etiológicos ($p=0,043$) na sua anamnese. Isto sugere que uma abordagem terapêutica orientada para correção da presença de fatores de risco pode diminuir significativamente o seu tempo de hospitalização, bem como a correção da hiperlipidémia a longo prazo, esta diminuindo também a probabilidade de ocorrência de recidivas.

Palavras-chave: Pancreatite, canina, estudo retrospectivo, apresentação clínica, fatores de risco, tempo de recuperação.

CANINE PANCREATITIS:

RETROSPECTIVE STUDY OF 17 CLINICAL CASES (2009 – 2013)

Abstract

This work adds information to the characterization of canine pancreatitis, supporting previous studies, which suggest that this is a multifactorial disease, characterized by nonspecific signalment and clinical presentation, also being difficult to diagnose.

This retrospective study of 17 clinical cases, aimed to characterize the clinical presentation and diagnosis of canine pancreatitis, as well as evaluating the presence of potential prognostic indicators, by assessing the patients' recovery rate. Both clinical presentation and clinical signs observed in this study were similar to those reported by other authors.

It was found a significant association ($p=0.008$) between the presence of hyperlipidemia and recurrences. It was also shown that the animals presented with anorexia or query appetite ($p=0.009$) and/or weight loss ($p=0.017$), as well as potential risk and/or etiological factors ($p=0.043$) identified in their clinical history, are linked to a prolonged recovery period. This suggests that a treatment approach oriented to the correction of the risk factors presence can significantly lower the patients' recovery period, as well as long-term correction of hyperlipidemia, which also reduces the likelihood of relapse.

Keywords: canine, pancreatitis, retrospective study, signalment, clinical presentation, risk factors, recovery rate.

Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	iv
Índice de Tabelas	vi
Índice de Gráficos	viii
Lista de Abreviaturas e Siglas	x
I. Descrição das atividades desenvolvidas no estágio curricular	1
II. Pancreatite Canina: revisão bibliográfica	4
Epidemiologia	5
Etiologia e Fatores de Risco	5
Patogénese	8
Complicações Locais de Pancreatite	10
Apresentação Clínica e Diagnóstico	11
Sinais Clínicos - Pancreatite Aguda	11
Sinais Clínicos - Pancreatite Crónica	12
Patologia Clínica	13
Marcadores de Pancreatite	14
Diagnóstico Imagiológico	17
Histopatologia	19
Análise do Líquido de Derrame Peritoneal	21
Pancreatite Crónica - Diagnóstico	21
Avaliação e Predição da Gravidade da Pancreatite	22
Terapêutica	22
Fluidoterapia	23
Analgesia	25
Antieméticos	27
Protetores Gástricos	28
Alimentação	29
Antibioterapia	32
Anti-inflamatórios Esteroides e Não Esteroides	33
Outras estratégias terapêuticas	34
Terapêutica da Pancreatite Crónica	34
Tratamento de Obstrução do Trato Biliar Associado a Pancreatite	35
Monitorização e Prognóstico	36
III. Estudo Retrospetivo	37
Objetivos	37
Material e Métodos	37

Critérios de Inclusão	38
Análise Estatística.....	38
Resultados	39
Caracterização da amostra	39
Fatores de Risco.....	41
Sinais Clínicos	42
Análises Laboratoriais.....	44
Medição da Lipase Pancreática Específica canina (cPLI)	45
Radiografia Abdominal.....	45
Ecografia Abdominal.....	46
Resolução dos casos clínicos	47
Associação entre parâmetros	48
Avaliação da Taxa de Recuperação	49
Discussão.....	52
Conclusão	56
IV. Bibliografia	57
V. Anexos.....	65
Anexo A – Tabelas sumário complementares à revisão bibliográfica	65
Anexo B – Tabelas complementares ao estudo retrospectivo	69

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Sugestão de regime analgésico para dor visceral (Adaptado de Mathews, <i>et al.</i> , 2014).	27
Tabela 2 – Tabulação cruzada entre género e esterilização.	39
Tabela 3 – Distribuição das Frequências Absolutas e Relativas das Raça presentes na amostra.....	40
Tabela 4 – Distribuição das frequências absoluta e relativa da condição corporal na amostra.	41
Tabela 5 – Frequências da presença dos fatores de risco da amostra.....	41
Tabela 6 – Frequência dos sinais clínicos sistémicos apresentados na amostra.	42
Tabela 7 - Frequências dos sinais clínicos de abdómen agudo apresentados na amostra. .	43
Tabela 8 – Distribuição do número de sinais clínicos de abdómen agudo na amostra.....	43
Tabela 9 – Distribuição do número de sinais clínicos sistémicos na amostra.	43
Tabela 10 – Tabulação cruzada entre creatinina e BUN.	44
Tabela 11 – Distribuição das frequências na avaliação da cPLI.....	45
Tabela 12 – Distribuição das frequências na avaliação radiográfica dos animais presentes no estudo.....	46

Tabela 13 – Resultados da Ecografia Abdominal realizada na altura do diagnóstico.....	46
Tabela 14 – Distribuição da frequência das alterações ecográficas de pancreatite aguda e crónica.....	46
Tabela 15 – Distribuição da frequência das alterações ecográficas de inflamação local.....	47
Tabela 16 – Distribuição das frequências da ocorrência de recidivas dos animais presentes no estudo.....	48
Tabela 17 - Tabulação cruzada da ocorrência de recidivas <i>a posteriori</i> com a presença de hiperlipidémia, com a ALT e a FAS.....	48
Tabela 18 - Medianas para o tempo de recuperação.....	49
Tabela 19 - Tabela de Sobrevivência relativa ao tempo de recuperação clínica dos pacientes.....	49
Tabela 20 – Alterações Clínico-patológicas em Cães com Pancreatite Aguda (Adaptado de Hess, Saunders, Van Winkle, Shofer, & Washabau, 1998).....	65
Tabela 21 – Considerações gerais sobre a terapêutica da pancreatite canina (Adaptado de Mansfield C. S., 2012 e Nelson & Couto, 2014).....	66
Tabela 22 – Analgésicos utilizados na Pancreatite Canina (Adaptado de Nelson & Couto, 2014).....	67
Tabela 23 – Doses dos fármacos antieméticos mais utilizados na pancreatite canina (adaptado de Armstrong, 2011).....	68
Tabela 24 – Doses dos protetores gástricos mais utilizados na pancreatite canina (Adaptado de (Ramsey, 2011).....	68
Tabela 25 – Distribuição das Frequências e significância dos parâmetros do Hemograma.....	69
Tabela 26 – Distribuição das Frequências e significância dos parâmetros das Análises Bioquímicas.....	69
Tabela 27 – Distribuição das Frequências e significância dos parâmetros do Ionograma.....	70
Tabela 28 - Medianas da taxa de recuperação em função da origem do caso clínico, sexo do paciente e esterilização.....	70
Tabela 29 - Medianas da taxa de recuperação em função da presença de potenciais fatores de risco e de cada um dos fatores identificados nos pacientes em estudo.....	70
Tabela 30 - Medianas das taxas de recuperação em função da presença dos diferentes sinais clínicos identificados nos pacientes do presente estudo.....	71
Tabela 31 - Medianas das taxas de recuperação em função da presença de alterações no hemograma identificadas nos pacientes do presente estudo.....	72
Tabela 32 - Medianas das taxas de recuperação em função da presença de alterações bioquímicas identificadas nos pacientes do presente estudo.....	72
Tabela 33 - Medianas das taxas de recuperação em função da presença de líquido abdominal livre, da ocorrência <i>a posteriori</i> de recidivas e da classificação realizada pelo clínico assistente, nos pacientes do presente estudo.....	73

Tabela 34 - Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para as diferentes variáveis.	74
---	----

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição das horas de estágio pelos diferentes serviços do HEFMV	1
Gráfico 2 – Distribuição da Idade da Amostra.	40
Gráfico 3 – Tendência central da distribuição no número de fatores de risco.....	42
Gráfico 4 – Distribuição dos pacientes pelo número de dias de internamento.....	47
Gráfico 5 - Taxa de Recuperação dos pacientes em estudo.	50
Gráfico 6 - Taxa de recuperação em função da identificação de fatores de risco na história pregressa.....	50
Gráfico 7 - Taxas de recuperação em função da esterilização.	76
Gráfico 8 - Taxas de recuperação em função da origem do caso clínico.	76
Gráfico 9 - Taxas de recuperação em função do gênero do paciente.	76
Gráfico 10 - Taxas de recuperação em função do paciente ter sido submetido a anestesia geral.....	76
Gráfico 11 - Taxas de recuperação em função do paciente ter sido submetido a cirurgia intra-abdominal.	76
Gráfico 12 - Taxas de recuperação em função da presença de endocrinopatia concomitante.	76
Gráfico 13 - Taxas de recuperação em função da presença de hemoparasitose concomitante.	77
Gráfico 14 - Taxas de recuperação em função da presença de hiperlipidémia.	77
Gráfico 15 - Taxas de recuperação em função da presença de indiscrição alimentar na história clínica.	77
Gráfico 16 - Taxas de recuperação em função da presença de obesidade.....	77
Gráfico 17 - Taxas de recuperação em função da presença de anorexia e/ou inapetência..	77
Gráfico 18 - Taxas de recuperação em função da presença de desidratação.	77
Gráfico 19 - Taxas de recuperação em função da presença de diarreia.	78
Gráfico 20 - Taxas de recuperação em função da presença de dor abdominal.....	78
Gráfico 21 - Taxas de recuperação em função da presença de hipertermia.....	78
Gráfico 22 - Taxas de recuperação em função da ocorrência de perda de peso.....	78
Gráfico 21 - Taxas de recuperação em função da presença de prostração.....	78
Gráfico 22 - Taxas de recuperação em função da presença de vômito.....	78
Gráfico 25 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações no leucograma..	79
Gráfico 26 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de eosinófilos.....	79

Gráfico 27 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de leucócitos.....	79
Gráfico 29 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de linfócitos.....	79
Gráfico 29 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de monócitos.	79
Gráfico 30 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de neutrófilos.	79
Gráfico 31 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores plaquetários.....	80
Gráfico 32 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de ALT.....	80
Gráfico 33 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de BUN.....	80
Gráfico 34 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de creatinina.	80
Gráfico 35 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de FAS.	80
Gráfico 36 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de glucose.	80
Gráfico 37 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de lipase.	81
Gráfico 38 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de Proteínas totais.....	81
Gráfico 39 - Taxas de recuperação em função da classificação de pancreatite: aguda e grave.	81
Gráfico 40 - Taxas de recuperação em função da presença de líquido abdominal livre.	81

Lista de Abreviaturas e Siglas

5-HT₃ – Recetor da Serotonina.

AINE's – Anti-Inflamatórios Não Esteroides.

ALT – Alanina Aminotransferase.

AST – Aspartato Aminotransferase.

CE – Corpo Estranho.

CID – Coagulação Vascular Disseminada.

DM – *Diabetes Mellitus*.

EE – Ecografia Endoscópica.

ECG – Eletrocardiografia.

FAS – Fosfatase Alcalina

FI – Fator Intrínseco.

Freq. – Frequência.

GGT – gama glutamiltanspeptidase

HEFMV – Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária

IBD – *Inflammatory Bowel Disease* – Doença inflamatória intestinal.

IL – Interleucina.

INF – Interferão.

IV – Intravenosa.

KCS – *Keratoconjunctivitis Sicca* - Queratoconjuntivite Seca

MOF – *Multi Organ Failure*.- Insuficiência Multiorgânica

NO – Óxido Nítrico

PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina.

PAF – *Platelet Activator Factor* - Fator de Ativação Plaquetária.

PAS – Pressão arterial sistémica.

PLI – *Pancreatic Lipase Immunoassay* – Imunoensaio de Lipase Pancreática.

PSTI – *Pancreatic secretory trypsin inhibitor* – Inibidor da Secreção Pancreática de Tripsina.

PO – *Per os*.

RM – Ressonância Magnética.

SC – Subcutânea.

SIBO – *Small Intestine Bacterial Overgrowth* – Sobrecrecimento Bacteriano Intestinal.

Sig. – Significância.

SRIS – Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica.

TAC – Tomografia Axial Computorizada.

TAP – *Trypsinogene Activator Peptide* – Péptido de Ativação do Tripsinogénio.

TGI – Trato Gastrointestinal.

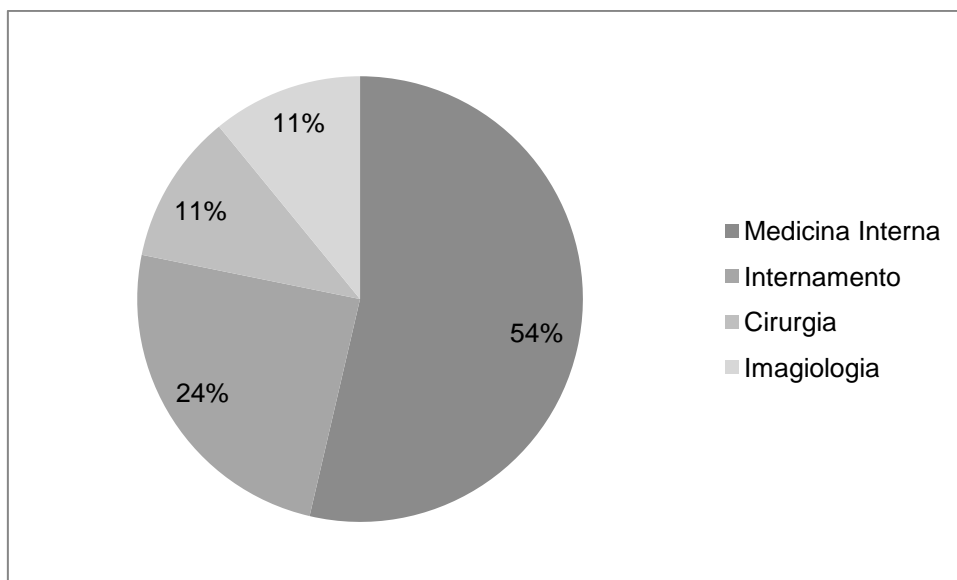
TLI – *Trypsin Like Immunoreactivity*

TNF – *Tumor Necrosis Factor* - Factor de Necrose Tumoral.

I. Descrição das atividades desenvolvidas no estágio curricular

O estágio curricular foi realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HEFMV) no período compreendido entre 8 de Agosto de 2013 e 8 de Dezembro do mesmo ano. A prestação de cuidados médicos aos animais foi realizada, no serviço de internamento em turnos de 24 horas e nos restantes serviços, em turnos de 8 horas. Foram realizadas diferentes atividades nas áreas de medicina interna, internamento, imagiologia e cirurgia de pequenos animais, de acordo com o horário. Globalmente foram realizadas mais de 880 horas de estágio, sendo que 54% deste período de tempo foi passado no serviço de medicina interna, 24% no de internamento, 11% no de cirurgia e outros 11% no de imagiologia, como se pode observar no gráfico 1.

Gráfico 1 - Distribuição das horas de estágio pelos diferentes serviços do HEFMV



Medicina Interna

Ao longo do estágio curricular foram dedicadas ao serviço de medicina interna mais de 472 horas. Neste serviço a estagiária era responsável pelo início da consulta: pesagem do paciente, recolha da anamnese, incluindo o estímulo iatrotrópico, sinais clínicos apresentados e terapêuticas em curso. Seguidamente, estava responsável pela realização do exame de estado geral e, quando pertinente, do exame ortopédico ou do exame neurológico. Posteriormente os dados obtidos eram reportados ao clínico assistente que de seguida repetia o levantamento da história pregressa e os exames referidos. Sempre que possível o médico veterinário assistente discutia com a estagiária os diagnósticos diferenciais, exames complementares de diagnóstico a realizar e as diferentes terapêuticas médicas e cirúrgicas a abordar para os diferentes pacientes. Acrescenta-se ainda o auxílio prestado ao clínico em todos os atos médicos, desde a contenção dos pacientes até à elaboração de receitas para prescrição de medicamentos, posteriormente conferidas e

assinadas pelo clínico, e procedendo à triagem dos mesmos. Sempre que solicitado pelo médico veterinário assistente, a estagiária foi responsável pela preparação e administração de fármacos nas diferentes vias, colocação de cateteres, preparação de sistemas de soro e realização de ECG's, sempre com a supervisão do mesmo. Do mesmo modo e sempre que requerido, também foram realizadas algalias, colheitas de sangue e de outras amostras, como raspagens cutâneas para pesquisa de ácaros, arrancamento de pêlos para pesquisa de dermatófitos e ainda citologias auriculares ou de nódulos, sendo que nas de nódulos ou massas foram realizadas com auxílio do punho de aspiração na técnica de PAAF, de acordo com o caso clínico. Por fim, a estagiária assistiu também a diversas consultas de enfermagem onde teve oportunidade de realizar a lavagem e desinfecção de feridas, tirar pontos e realizar vários tipos de pensos.

As consultas mais frequentes durante o estágio foram indubitavelmente as de rotina: primeira consulta e aconselhamento, vacinação e desparasitações. Ainda assim, surgiram bastantes casos de animais com afeções gastrointestinais, urinárias, dermatológicas e otológicas e oculares, não podendo deixar de parte os casos de doenças crônicas (como doenças endócrinas, cardiovasculares, oncológicas, infecciosas ou doença renal crônica) que consistiam sobretudo em reavaliações clínicas ou no seguimento de uma descompensação do seu estado fisiológico. Por fim, outra das funções da estagiária foi a prestação de auxílio nos casos de emergência médica que consistia na colaboração nas manobras de reanimação. Nestes casos as tarefas podiam incluir ajuda na entubação do animal, tricotomia e abertura de uma via endovenosa, lavagem e desinfecção de feridas, preparação e administração de fármacos. As situações de emergência ocorreram com alguma frequência durante o estágio e as mais frequentes incluíram traumatismos, particularmente situações de mordida, quedas e atropelamentos, choque, estados comatosos, estados convulsivos e reações anafiláticas.

Imagiologia

Neste departamento foram despendidas mais de 80 horas, distribuídas pelos serviços de radiologia, ecografia e TAC, conforme as necessidades. Neste departamento, a estagiária acompanhou e auxiliou o médico veterinário na revelação de películas, na contenção, sedação, entubação, anestesia e monitorização dos pacientes. Mais especificamente no serviço de radiologia colaborou na preparação dos pacientes para a realização de mielografias e trânsitos baritados e posicionamento dos mesmos. O clínico sempre que possível, discutiu as alterações radiográficas e respetivos diagnósticos diferenciais, assim como a qualidade da radiografia, nomeadamente do posicionamento do paciente. No serviço de TAC, foi possível auxiliar na indução anestésica dos pacientes e administração de contraste e, tal como no serviço referido anteriormente, o clínico discutiu com a estagiária os achados clínicos e os possíveis diagnósticos diferenciais. No serviço de ecografia, foi

possível assistir tanto a ecografias abdominais como a ecocardiografias e, neste serviço em particular, a estagiária teve a oportunidade de assistir o clínico na colheita de urina por cistocentese e citologias ecoguiadas.

Internamento

Durante o estágio a estagiária dedicou a este serviço mais de 260 horas, tendo trabalhado em estreita colaboração tanto com o clínico responsável como com os enfermeiros e auxiliares escalonados para este serviço. As funções desempenhadas incluíram a preparação e administração de fármacos aos pacientes, a alimentação dos mesmos em horário determinado, colheitas de sangue para hematologia, enemas, limpeza e desinfecção de feridas, realização de ECG's e micro-hematócritos quando requerido, passeio e limpeza dos animais e jaulas, monitorização dos animais, desde a de rotina à de animais em recobro de anestesia e estados críticos. Frequentemente foi função da estagiária dar altas a alguns animais, explicando as recomendações e prescrições médicas aos donos detalhadamente. Por fim, durante o período noturno e fins de semana, foi função da estagiária a colaboração nos restantes serviços sempre que necessário e de acordo com as instruções do médico veterinário responsável.

Cirurgia

No serviço de cirurgia do HEFMV a estagiária dedicou mais de 96 horas, onde foi responsável pela receção e pesagem dos animais e auxiliou o médico veterinário assistente na preparação e administração da medicação pré-cirúrgica e preparação do paciente para a cirurgia, nomeadamente a cateterização do mesmo e instituição de fluidoterapia, a tricotomia da zona assim como a sua lavagem e desinfecção, a indução da anestesia e a intubação do paciente. Já no bloco cirúrgico, a estagiária desempenhou função de ajudante de cirurgia, anestesista e circulante. Como ajudante de cirurgia teve oportunidade de realizar orquiectomias bilaterais e ovariohisterectomias de gata e prestar auxílio em diversas cirurgias. Como anestesista, foi responsável pela monitorização dos sinais vitais, estabelecer o estadio anestésico, preparar e administrar diferentes fármacos quando requisitado pelo cirurgião. Por último, como circulante auxiliou o cirurgião e ajudante de cirurgia a vestirem-se, disponibilizando também os diferentes materiais requisitados. No pós-cirúrgico, a estagiária foi responsável pela realização dos pensos, por monitorizar os sinais vitais dos pacientes até despertarem, aquecimento do animal, remoção do tubo endotraqueal e preenchimento das notas de alta e prescrição terapêutica, sempre sobre supervisão do cirurgião. Quando possível, assistiu ainda a reavaliações pós-cirúrgicas dos pacientes, removendo e realizando novos pensos sob a orientação do médico ou cirurgião. Durante o estágio foi possível observar e participar ativamente em diversas cirurgias. As mais frequentes foram as cirurgias eletivas: ovariohisterectomia e orquiectomia. Outros procedimentos cirúrgicos bastante frequentes durante o estágio foram as nodulectomias e

as mastectomias. Por último, a estagiária pôde ainda observar e ajudar na realização de procedimentos de endoscopia digestiva (alta e baixa), rinoscopia e broncoscopia.

II. Pancreatite Canina: revisão bibliográfica

O pâncreas localiza-se no abdómen cranial, com o lobo esquerdo posicionado entre o cólon transversal e a grande curvatura do estômago, e o lobo direito no seguimento do duodeno proximal. Os ácinos exócrinos constituem quase 90% do tecido pancreático, encontrando-se ilhas endócrinas dispersas neste tecido. A função mais importante do pâncreas exócrino consiste na secreção de enzimas digestivas, bicarbonato e fator intrínseco (FI) para o duodeno proximal. As enzimas pancreáticas requerem um pH alcalino, que é alcançado através da secreção de bicarbonato pelas células dos ductos pancreáticos. O pâncreas secreta as enzimas na forma de precursores inativos, os zimogénios, que incluem proteases, fosfolipases, ribonucleases e desoxirribonucleases; e como moléculas intactas a α -amilase e a lipase. A secreção pancreática pode ser desencadeada pelo pensamento em comida, enchimento gástrico com alimento e, sobretudo, pela presença de gordura e proteína no lúmen do intestino delgado. O nervo vago, o sistema nervoso entérico local e as hormonas secretina e colecistoquinina estimulam a secreção enzimática a partir do intestino delgado. O tripsinogénio é ativado pela enteroquinase, enzima produzida na bordadura em escova dos enterócitos. Por sua vez, a tripsina ativada, induz a ativação dos outros zimogénios dentro do lúmen intestinal. O FI, necessário à absorção da vitamina B₁₂ no íleo, também é secretado, mas em menor quantidade, pela mucosa gástrica (Nelson & Couto, 2014).

No cão, a pancreatite é a doença mais comum do pâncreas exócrino, seguida da insuficiência pancreática exócrina. Doenças menos comuns incluem os abscessos, os pseudoquistos e as neoplasias pancreáticas (Nelson & Couto, 2014), sendo que as duas primeiras e a obstrução extra-hepática do ducto biliar são possíveis complicações de pancreatite aguda ou crónica. No sentido estrito, o termo pancreatite refere-se à inflamação do pâncreas exócrino, isto é, à sua infiltração por células inflamatórias. No entanto, este termo é por vezes usado de forma mais abrangente sendo incluídas outras doenças, caracterizadas sobretudo por necrose embora também possam ter uma componente inflamatória mínima. Esta forma é frequentemente denominada pancreatite necrosante. Acredita-se que a necrose pancreática esteja associada a um curso clínico grave, muitas vezes fatal, enquanto que as formas que não se acompanham de necrose, como a intersticial e edematosa, apresentam um curso clínico mais ligeiro (Heilmann & Steiner, 2013).

A pancreatite geralmente é dividida em aguda e crónica. A primeira caracteriza-se pela ausência de alterações permanentes na arquitetura do órgão ao passo que a segunda se

acompanha de alterações histopatológicas permanentes como é o caso da fibrose e atrofia. Tem-se recorrido a uma infinidade de termos clínicos e histopatológicos na tentativa de classificar a pancreatite, mas na realidade ainda não existe terminologia ou definições universalmente padronizadas em Medicina Veterinária, com os diferentes autores a classificarem a pancreatite de diferentes formas. A classificação clínica mais utilizada divide-a em ligeira, moderada ou grave e em fatal ou não fatal, a qual será utilizada no presente trabalho. Já a histopatológica refere-se-lhe como edematosa, intersticial, necrosante, neutrofílica e linfocítica. Contudo, ainda não é claro se as diferentes formas de pancreatite representam diferentes fenótipos ou entidades clínicas distintas, ou se compartilham a etiologia e os mecanismos patogénicos. Desconhece-se ainda quais os fatores que determinam o desenvolvimento de cada uma das formas (Heilmann & Steiner, 2013). Independentemente da classificação, com frequência não é possível diferenciar as diferentes formas de pancreatite clinicamente, inclusive a aguda da crónica, devido ao facto de a agudização de um processo crónico ser semelhante à forma aguda (Steiner, 2010b).

Epidemiologia

A prevalência exata da pancreatite canina ainda é desconhecida, embora seja aceite que é relativamente comum (Steiner, 2010a). Em termos clínicos, a sua prevalência estima-se em cerca de 0,8%, apesar de estarem descritas variações rácicas. A pancreatite está associada a morbilidade e mortalidade significativas, mas com algumas variações, isto é, a maioria dos cães com pancreatite ligeira recupera em poucos dias e tem um bom prognóstico, enquanto na grave a taxa de mortalidade situa-se entre 20 e 58% (Heilmann & Steiner, 2013; Mansfield, 2012; Charles, 2007). Os cães de raça schnauzer miniatura e yorkshire terrier encontram-se predispostos para esta doença, enquanto noutras raças, a sua predisposição ainda não é clara (Pápa, et al., 2011; Bishop, Xenoulis, Levinski, Suchodolski, & Steiner, 2010). Outros estudos, incluem alguns animais de outras raças, nomeadamente boxer, cavalier king charles, cocker spaniel, collies, labrador retriever e algumas não desportivas como o caniche, como apresentando um risco acrescido para a doença, contudo, ainda não foi confirmado (Bostrom *et al*, 2013; Twedt, 2012; Armstrong, 2011; Pápa, *et al*, 2011; Charles, 2007; Watson, *et al*, 2007). Acrescenta-se ainda que parece haver sub-representação de algumas raças, particularmente as grandes e gigantes, embora os cães tipo-Husky sejam frequentemente afetados. Também ainda não foi provada a existência de predisposição de género (Pápa, et al., 2011).

Etiologia e Fatores de Risco

Em contraste com os pacientes humanos, nos quais a etiologia da pancreatite pode ser identificada na maioria das vezes, nos cães é geralmente desconhecida, pelo que se denomina de idiopática (Heilmann & Steiner, 2013). É provável que tenha uma etiologia multifactorial, com uma componente genética e fatores desencadeantes (Nelson & Couto,

2014). A pancreatite hereditária está bem documentada em humanos e julga-se estar relacionada com mutações no gene SPINK1. O produto deste gene, o inibidor pancreático da secreção da tripsina, PSTI, ou inibidor Kazal tipo I, encontra-se nas células acinares pancreáticas, armazenado juntamente com o tripsinogénio, funcionando como um dos mecanismos de defesa contra a ativação local da tripsina, bloqueando a reação em cadeia de ativação enzimática (Bishop, *et al*, 2010; Bishop, Xenoulis, Levinski, Suchodolski, & Steiner, 2008). É possível que a proteína mutante não possua essa função, o que leva a que as células acinares fiquem mais suscetíveis a lesão (Xenoulis & Steiner, 2013). As mutações genéticas do tripsinogénio, que o tornam resistente à hidrólise e/ou do gene referido predis põem para pancreatite em humanos e, muito provavelmente em algumas raças de cães. Na raça Schnauzer miniatura também foram identificadas três mutações no gene SPINK1 (Bishop, *et al*, 2010), embora o seu exato papel no desenvolvimento da pancreatite nesta raça ainda não esteja esclarecido. Supõe-se que as mutações do gene não causem efetivamente pancreatite, mas que sensibilizem o pâncreas para a ocorrência de lesões originadas por outros fatores (Furrow, Armstrong, & Patterson, 2012). Suspeita-se também de etiologia genética na raça Yorkshire terrier (Hess, Saunders, Van Winkle, Shofer, & Washabau, 1998).

A hiperlipidemia e hipertrigliceridemia têm sido consideradas prováveis fatores de risco para a pancreatite canina, embora esta associação só recentemente tenha sido esclarecida. A relação causal entre pancreatite e hipertrigliceridemia tem sido difícil de provar, uma vez que a hipertrigliceridemia pode ser também consequência da pancreatite (Heilmann & Steiner, 2013). Dois estudos recentes sugerem que a hipertrigliceridemia é um fator de risco para a pancreatite no Schnauzer miniatura (Xenoulis, Levinski, Suchodolski, & Steiner, 2011; Xenoulis, Suchodolski, Ruaux, & Steiner, 2010), uma vez que parece preceder o desenvolvimento da doença e persistir após a sua resolução, a menos que seja fornecida uma dieta com baixo teor de gordura. Desconhece-se se o mesmo ocorre noutras raças devido a não existirem estudos nesse sentido (Xenoulis *et al*, 2011).

O papel da dieta, e mais especificamente do seu teor em lípidos, ainda não está claramente definido. No entanto, com base em observações clínicas, supõe-se que alimentos ricos em gordura aumentem o risco de pancreatite. Tem sido sugerido que este tipo de dietas pode não só induzir pancreatite mas também aumentar a sua gravidade, como foi demonstrado experimentalmente em cães (Xenoulis *et al*, 2011). É possível que o mecanismo pelo qual estas dietas aumentam o risco de pancreatite esteja relacionado com a hipertrigliceridemia que originam (Heilmann & Steiner, 2013). Num estudo retrospectivo em cães de caso controlo, foram encontrados vários fatores associados ao aumento do risco de desenvolvimento de pancreatite, nomeadamente acesso ao lixo e indiscrições alimentares, embora não tenha sido identificado nenhum alimento específico (Lem, Fosgate, Norby, &

Steiner, 2009). A obesidade tem sido também descrita como fator predisponente, mas ainda não está provado se é causa ou coincidência que cães com tendência a serem obesos, estejam também em risco de desenvolver pancreatite (Hess, Kass, Shofer, Van Winkle, & Washabau, 1999). Os estudos realizados mostram que os cães diagnosticados com pancreatite são mais frequentemente obesos quando comparados com os que não apresentam a doença, evidenciando também que esta é menos grave em animais com condição corporal normal a magra (Lem *et al*, 2009; Hess *et al*, 1999; Hess *et al*, 1998).

A terapêutica farmacológica pode também ser considerada um fator desencadeante, particularmente quando são administrados fármacos como brometo de potássio, azatioprina ou asparaginase (Schleis, Rizzo, Phillips, & LeBlanc, 2011; Gaskill & Cribb, 2000; Moriello, Bowen, & Meyer, 1987). Em humanos foram implicados como potencial causa de pancreatite mais de 50 fármacos, sendo que alguns são bastante utilizados em Medicina Veterinária, como é o caso das sulfonamidas, tetraciclina, diuréticos tiazídicos e furosemida (Steiner, 2010a). Atualmente, o potencial dos glucocorticoides para induzirem diretamente pancreatite em cães foi posto em causa, por ter sido provado que apesar de originarem o aumento da lipase sérica, não aumentam a lipase pancreática específica nem provocam inflamação do pâncreas (Mansfield, 2012).

A manipulação cirúrgica e o trauma abdominal têm sido referidos como potenciais causas de pancreatite. Note-se no entanto, que em humanos, se o pâncreas for manipulado cuidadosamente, a existência de pancreatite com relevância clínica pós-cirúrgica é muito pouco frequente, ao passo que a isquémia devido a anestesia se apresenta como um fator de risco de pancreatite pós-cirúrgica mais relevante. A isquémia pancreática também pode ocorrer por desidratação grave e durante o choque (Charles, 2007).

As doenças endócrinas concorrentes, como o hipotireoidismo, hiperadrenocorticismismo ou *Diabetes Mellitus* (DM), aumentam o risco de pancreatite grave e fatal em cães (Hess *et al*, 1999). No entanto, não se pode excluir a hipótese de que a hipertrigliceridémia associada a estas endocrinopatias possa ser um fator de risco mais significativo para o desenvolvimento de pancreatite nesta espécie do que as doenças *per se* (Xenoulis & Steiner, 2013).

A hipercalcémia, tanto a iatrogénica como a que surge em consequência de doenças como hiperparatiroidismo, neoplasia ou toxicose por zinco, foram também apontadas como potenciais fatores de risco, sendo contudo a sua associação considerada frágil (Charles, 2007; Mikszewski, Saunders, & Hess, 2003). A pancreatite tem vindo também a ser reconhecida como complicação de certas infeções, como a babesiose e a leishmaniose (Möhr, Lobetti, & van der Lugt, 2000; Carrasco, *et al.*, 1997). Desconhece-se se a infeção bacteriana desempenha algum papel no desenvolvimento da pancreatite canina, como acontece em humanos em que é um fator de prognóstico negativo (Steiner, 2010a). Além

destes, existem ainda outros fatores suspeitos de serem predisponentes de pancreatite como a obstrução do ducto pancreático, a doença crônica intestinal e a epilepsia (Hess *et al*, 1999). Por fim, foram implicados mecanismos autoimunes num pequeno grupo de humanos, que responderam favoravelmente à terapêutica com glucocorticoides, o que também já foi observado em alguns casos de pancreatite crônica canina (Heilmann & Steiner, 2013).

Patogénese

A maioria do conhecimento sobre a patogénese da pancreatite é baseada em modelos animais e em pacientes humanos (Xenoulis & Steiner, 2013). Existem evidências crescentes de que fatores genéticos e possivelmente, ambientais podem sensibilizar o pâncreas contribuindo para o desenvolvimento de lesões induzidas por um ou mais fatores etiológicos (Gaisano & Gorelick, 2009). Independentemente da etiologia, parece haver um mecanismo patogénico comum na maioria dos casos de pancreatite aguda. Os eventos que conduzem ao início de pancreatite ocorrem nas células acinares e, os dois que antecedem o seu desenvolvimento são a retenção e a ativação intracelular dos zimogénios, embora os fatores que levam à sua ocorrência ainda não sejam conhecidos (Xenoulis & Steiner, 2013). Neste modelo patogénico a tripsina desempenha um papel fulcral. A ativação do tripsinogénio no interior do pâncreas ocorre como resultado do aumento da sua auto-ativação e/ou da autólise reduzida da tripsina ativada prematuramente, originando autodigestão e inflamação graves do pâncreas. A ativação inicial da tripsina pode ocorrer devido ao *stress* oxidativo ou hipotensão sendo, de uma forma geral, potenciada por um pH acinar baixo e concentrações de cálcio intracitosólico elevadas (Mansfield, 2012). Uma das primeiras indicações de autodigestão consiste na diminuição da secreção de suco pancreático, seguido da fusão dos lisossomas com os grânulos zimogénicos, que formam vacúolos gigantes (Gaisano & Gorelick, 2009). A diminuição do pH destes vacúolos e/ou a ativação dos zimogénios pela hidrólise lisossomal, origina enzimas digestivas ativas que podem levar à destruição das células acinares. A autodigestão, por sua vez, estimula o desenvolvimento de uma reação inflamatória que culmina em complicações locais e sistémicas. Num animal saudável, até 10% do tripsinogénio é gradualmente auto-ativado dentro dos grânulos, mas é seguidamente inativado pela ação de outras moléculas de tripsina e pelo inibidor pancreático da secreção da tripsina (Nelson & Couto, 2014). O suco pancreático atinge o duodeno através do ducto pancreático que permite apenas o fluxo unidirecional, o que revela uma importância significativa na prevenção da ocorrência de lesão das células acinares. Finalmente existem inibidores plasmáticos das proteases que atuam no espaço vascular, como o inibidor da α_1 -proteinase e as α_2 -macroglobulinas (Steiner, 2010a). Se ocorrer auto-ativação do tripsinogénio em grandes quantidades no pâncreas, a capacidade dos mecanismos protetores é ultrapassada e desencadeia-se uma reação em cadeia em que a tripsina leva à ativação de mais tripsina e de outras enzimas pancreáticas. Tudo isto resulta em autodigestão pancreática, inflamação e necrose da gordura peri-pancreática, que

por sua vez leva a uma peritonite estéril focal ou generalizada. Monta-se então uma resposta inflamatória sistêmica que pode levar ao desenvolvimento da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Pode haver envolvimento de outros órgãos e, nos casos mais graves, insuficiência multiorgânica (IMO) e coagulação intravascular disseminada (CID). Os inibidores circulatórios das proteases α_1 -antitripsina e a α_2 -macroglobulina desempenham um importante papel na remoção da tripsina e de outras proteases da circulação sanguínea, mas a sua saturação por excesso de proteases em circulação contribui para a inflamação sistêmica. Contudo, a ativação generalizada de neutrófilos e liberação de citocinas é muito provavelmente a causa primária de SRIS, nomeadamente de TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8; IL-10, IFN- α , IFN- β , NO e PAF (Gaisano & Gorelick, 2009). Um aspeto, que está a ser alvo de grande interesse, é o papel desempenhado pela substância P na fisiopatologia da pancreatite. Foi sugerido que o NO e a substância P interagem e amplificam sinergicamente a dor e a inflamação pancreática (Mansfield, 2012).

Pancreatite Crónica

“A pancreatite crónica caracteriza-se por uma inflamação contínua que conduz à destruição do parênquima pancreático, levando a insuficiência progressiva ou permanente da função exócrina, endócrina ou de ambas” (Etemad & Whitcomb, 2001). O *gold standard* para o diagnóstico desta forma da doença é o exame histológico, que no entanto raramente é indicado e/ou realizado nestes animais (Bostrom *et al*, 2013). O diagnóstico não invasivo é difícil com os métodos imagiológicos atualmente disponíveis e os testes clinico-patológicos apresentam uma sensibilidade mais baixa que na doença aguda. A pancreatite crónica tem sido considerada uma doença rara e particularmente pouco importante em cães, contudo recentemente, tem sido demonstrado que é uma doença comum e clinicamente relevante (Watson, *et al*, 2010; Watson, *et al*, 2007). É suscetível de causar sinais gastrointestinais intermitentes e/ou recorrentes e dor epigástrica em muitos animais, no entanto é frequentemente sub-reconhecida devido à dificuldade em obter um diagnóstico através de métodos não invasivos (Watson *et al*, 2010). Em cães, a prevalência *post-mortem* de pancreatite crónica é cerca de 34%, principalmente em raças suscetíveis, e em estudos de pancreatite aguda fatal, a agudização da doença crónica contabiliza cerca de 40% dos casos (Bostrom *et al*, 2013; Watson *et al*, 2010). Note-se que os estudos *post-mortem* tendem a superestimar a prevalência das doenças crónicas, já que estas deixam alterações permanentes na arquitetura do órgão, enquanto que a prevalência das doenças agudas reversíveis tende a ser subestimada, a menos que o animal morra durante o episódio. Ainda assim, acredita-se que existem muitos mais casos de pancreatite crónica na prática clínica do que atualmente são reconhecidos e que um certo número destes são clinicamente relevantes (Nelson & Couto, 2014).

Pancreatite Crônica Idiopática

Tal como na pancreatite aguda, a causa de pancreatite crônica em cães é geralmente desconhecida, podendo afetar cães de qualquer raça ou idade. Num estudo de pancreatite crônica em cães, a média de idades foi 9,1 anos, indicando maior prevalência em pacientes de meia-idade a velhos (Watson *et al*, 2010). As raças mais afetadas vão variando conforme o país em que se realizou o estudo, embora se reconheça que os Cavalier King Charles, Collies e Boxers apresentam maior risco para a ocorrência de pancreatite crônica (Watson, 2010)

É provável que exista alguma sobreposição com a doença aguda, ainda que alguns casos tenham uma etiologia diferente (Bostrom *et al*, 2013). Embora alguns casos possam representar relapsos crônicos da doença aguda, muitos são crônicos desde o início, apresentando um infiltrado celular mononuclear (Bostrom *et al*, 2013; Watson, *et al*, 2007).

Pancreatite Crônica Autoimune

Pensa-se que a forma particular de pancreatite crônica reconhecida em Cocker Spaniels na Grã-Bretanha se caracterize por uma alteração imunomediada. Afeta tipicamente cães de meia-idade a velhos, tem uma maior prevalência em machos e, pelo menos 50% dos cães afetados desenvolve subsequentemente DM, IPE ou ambos (Watson, 2010). Estes animais apresentam frequentemente outra doença autoimune concorrente, particularmente queratoconjuntivite seca (QCS) e/ou glomerulonefrite. As biópsias mostram uma doença tipicamente perilobular, difusa, fibrótica e linfocítica, centrada nos ductos e vasos perilobulares, com perda dos ductos grandes e hiperplasia dos mais pequenos. A imunohistoquímica revela uma preponderância de linfócitos CD3+ centrados nas veias e ductos (Watson *et al*, 2011). Não há ainda quaisquer estudos controlados que avaliem o uso de fármacos imunossupressores, contudo existem evidências circunstanciais que justificam a sua aplicação nesta raça em particular. No entanto, o clínico deve ter em atenção que estas observações são específicas apenas para esta raça (Watson *et al*, 2011).

Complicações Locais de Pancreatite

Além das complicações sistêmicas consequentes aos desequilíbrios hemodinâmicos e insuficiências orgânicas que decorrem do curso clínico da pancreatite, pode também ocorrer a formação de abscesso ou pseudoquisto pancreático, massas necrosantes ou obstrução biliar extra-hepática, embora geralmente não ocorram antes de decorridos 7 dias do curso clínico (Schaer, 2013). A complicação mais reportada em cães é o abscesso pancreático com uma prevalência de 6,5%, sendo geralmente estéril. Quando ocorre é frequentemente recomendada a intervenção cirúrgica, já que também é considerado um indicador de prognóstico negativo associado a taxas de mortalidade de 50-86% (Xenoulis & Steiner, 2013; Anderson, Cornell, Parnell, & Salisbury, 2008). O pseudoquisto é uma complicação

que aparenta ser pouco comum em ambas as formas de pancreatite, sendo a sua patogénese desconhecida. Desenvolve-se pelo menos seis semanas após a ocorrência de um episódio de pancreatite aguda, não contém revestimento epitelial, o seu conteúdo é composto por uma secreção pancreática rica em amilase e ocorre mais frequentemente em casos ligeiros de pancreatite (Mansfield, 2012). É geralmente estéril, consistindo o seu tratamento em drenagem por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ecoguiada, excetuando em casos de pseudoquistos de maiores dimensões ou recidivas em que pode ser recomendada a intervenção cirúrgica (Smith & Biller, 1998). As massas necrosantes surgem como complicação da pancreatite necrosante, tendo sido reportadas num pequeno número de cães, tratados cirurgicamente com desbridamento e drenagem, mas que não sobreviveram ou foram submetidos a eutanásia posteriormente. Por fim, a obstrução biliar extra-hepática também tem sido descrita como complicação de pancreatite em cães, sendo a intervenção cirúrgica necessária quando há obstrução total ou quando esta persiste após duas a três semanas de tratamento médico (Xenoulis & Steiner, 2013). Pode ocorrer por obstrução física do ducto biliar devido à proximidade ao pâncreas, ou ser funcional, secundária à peritonite localizada. Esta afeção manifesta-se pelo aparecimento de icterícia 3 a 7 dias após o início do episódio de pancreatite (Mansfield, 2012).

Apresentação Clínica e Diagnóstico

Sinais Clínicos - Pancreatite Aguda

Cães de qualquer idade, raça, cruzamento de raças ou sexo podem desenvolver pancreatite, sendo a maioria dos animais de meia-idade a velhos, geralmente com mais de 5 anos (Armstrong, 2011; Charles, 2007). A anamnese destes animais pode revelar um episódio recente de indiscrição alimentar, de administração de fármacos, ingestão de tóxicos, trauma ou cirurgia abdominal prévia (Armstrong, 2011; Simpson, 2009). Não existe nenhum sinal clínico único ou combinação de sinais clínicos que possam ser considerados patognomónicos da pancreatite canina, sendo a sua maioria bastante inespecífica (Xenoulis & Steiner, 2013). Os sinais clínicos variam com a gravidade da doença, desde dor abdominal ligeira e anorexia a abdómen agudo, em que ocorre dor abdominal intensa geralmente acompanhada por vômito e/ou diarreia, e potencialmente IMO e CID (Nelson & Couto, 2014). Quando os animais se apresentam com pancreatite aguda grave, os sinais clínicos podem incluir anorexia (91%), emese ou hematemese (90%), astenia (79%), poliúria e polidipsia (50%) e diarreia com ou sem sangue (33%); sendo que muitos destes sinais são provavelmente o resultado de complicações ou doenças concorrentes e não da pancreatite *per se*. As alterações mais comuns ao exame físico incluem desidratação (97%), dor abdominal (58%), febre (32%) e icterícia (26%) (Hess, *et al*, 1998). O vômito inicialmente é típico de atraso do esvaziamento gástrico resultante da peritonite, com emese de comida não digerida, que progride para emese de apenas bÍlis. Os diagnósticos diferenciais nestes

casos incluem outras formas de abdómen agudo, como a obstrução intestinal. Alguns pacientes exibem dor no abdómen cranial colocando-se na “posição de oração muçulmana”, com os membros anteriores estendidos para diante, o esterno no chão e os membros posteriores estendidos verticalmente. Contudo esta forma de demonstrar dor pode ser observada em qualquer afeção que provoque dor no abdómen cranial (Simpson, 2009). Os sinais de dor podem também ser provocados aquando do exame clínico pela palpação abdominal, apesar de alguns animais não reagirem mesmo com pancreatite aguda grave (Steiner, 2010a). Por conseguinte, em casos graves, a peritonite generalizada origina dor abdominal generalizada, enquanto nos casos mais ligeiros, a palpação do abdómen cranial é necessária para identificar o foco de dor (Armstrong, 2011). Ainda assim, a dor abdominal é o sinal clónico mais consistente em humanos com pancreatite (90%); já nos pacientes caninos existe uma percentagem significativa que aparenta não ter dor (41%), sendo que esta percentagem pode refletir uma falha na sua deteção mais do que a sua ausência (Steiner, 2010a). No espectro mais ligeiro da doença, os animais podem apresentar apenas sinais gastrointestinais ligeiros, tipicamente anorexia e por vezes vômito, seguidamente da produção de fezes típicas de colite – com tenesmo, hematoquézia e aumento do peristaltismo intestinal – acompanhadas de algum sangue fresco, devido à peritonite local na região do cólon transversal. Os diagnósticos diferenciais principais desta apresentação incluem episódios agudos de doença inflamatória intestinal (IBD), hepatite crónica e enterite infecciosa. Os animais que ainda se encontram a comer apresentam desconforto pós-prandial (Nelson & Couto, 2014). Noutros animais, pode ser palpável uma massa no abdómen cranial e, ocasionalmente, ocorrer a presença de ascite. Os animais com pancreatite podem ainda apresentar-se ictéricos no exame clínico inicial ou desenvolver icterícia no decorrer do curso clínico da doença quando os sinais agudos se começam a resolver. A maioria, senão todos os animais com pancreatite e icterícia, não apresentam uma forma aguda mas uma agudização da forma crónica da doença. Em casos mais graves, os pacientes podem já apresentar petéquias e equimoses sugestivas de CID, podendo também apresentar-se com síndrome de *stress* respiratório agudo e arritmias cardíacas (Armstrong, 2011).

É de extrema importância uma avaliação clínica e clinico-patológica cuidada do grau de choque e da presença de lesões orgânicas concomitantes para a elaboração do prognóstico e tomada de decisões terapêuticas. Nos casos mais ligeiros, em que os sinais clínicos são variáveis e inespecíficos, e por vezes pouco evidentes, é necessária uma avaliação cuidada, pois é neste espectro da doença em que ocorre mais subdiagnóstico (Steiner, 2010a).

Sinais Clínicos - Pancreatite Crónica

Atualmente é reconhecido que os canídeos podem apresentar, além da pancreatite aguda com a respetiva apresentação clássica, pancreatite crónica associada ou não a sinais

clínicos atípicos, podendo até expressar-se de forma subclínica (Steiner, 2010b). Independentemente da causa, os cães com pancreatite crónica, apresentam geralmente sinais gastrointestinais ligeiros e intermitentes. Tipicamente evidenciam episódios de anorexia, vômito ocasional, diarreia com ligeira hematoquécia e dor pós-prandial. Devido ao seu carácter intermitente, os proprietários muitas vezes deixam este processo arrastar-se durante meses a anos até finalmente consultarem um Médico Veterinário (Watson *et al.*, 2010). Geralmente o estímulo iatrogénico é uma agudização da doença ou o desenvolvimento de DM ou IPE. Os diagnósticos diferenciais principais nos casos ligeiros incluem presença de endoparasitas, IBD e distúrbios primários da motilidade gastrointestinal. Em casos de agudização mais graves, a pancreatite crónica torna-se clinicamente indistinguível da forma aguda (Bostrom *et al.*, 2013; Steiner, 2010b). O primeiro episódio grave tende a ocorrer no final de uma longa fase subclínica de destruição progressiva de tecido pancreático. Geralmente, na altura da apresentação já apresentam má nutrição proteico-calórica, o que torna o manejo clínico desta doença mais desafiante. Também é relativamente comum o animal apresentar-se à consulta devido à presença de sinais de DM com agudização concomitante da pancreatite, que origina uma crise cetoacidótica. Ainda, de notar que em alguns cães, não existe nenhum sinal clínico óbvio até ao aparecimento de DM, IPE ou ambas. O desenvolvimento de IPE num cão de meia-idade a velho de uma raça não típica para atrofia acinar pancreática deve aumentar o índice de suspeita para uma pancreatite crónica subjacente. O desenvolvimento de IPE ou DM num animal com pancreatite crónica requer a perda de aproximadamente 90% da função exócrina ou tecido endócrino, respetivamente, o que implica uma destruição de tecido considerável e, portanto, o estadio final da doença. Releva-se que a pancreatite crónica é a causa mais comum de obstrução biliar extra-hepática em cães e que é frequente os animais que sofrem agudização deste processo desenvolverem icterícia (Steiner, 2010b; Watson, 2010).

Patologia Clínica

As análises laboratoriais de rotina – o hemograma, o perfil analítico bioquímico geral e a urianálise – não auxiliam particularmente no diagnóstico, estando a sua importância intimamente ligada à informação que disponibilizam sobre o estado geral do paciente que vai influenciar a escolha da terapêutica e o prognóstico (Nelson & Couto, 2014). Em casos ligeiros os resultados das análises de rotina podem encontrar-se todos dentro dos valores de referência, embora o mais comum seja a ocorrência de pelo menos algumas alterações (Heilmann & Steiner, 2013).

As alterações encontradas relativamente ao hemograma incluem o aumento do hematócrito se houver desidratação ou a sua diminuição por anemia por doença crónica ou úlcera gastrointestinal. A ocorrência de neutrofilia é bastante comum devido à resposta inflamatória

sistêmica, podendo ser um indicador de prognóstico negativo. É ainda comum haver trombocitopenia em casos graves, seja por consumo plaquetário ou por CID. Caso esta seja detetada, torna-se pertinente a realização de testes de coagulação para determinar a presença de CID (Simpson, 2009).

No que respeita ao perfil analítico bioquímico geral, é frequente os animais apresentarem azotemia, geralmente pré-renal por desidratação e hipotensão, mas também de origem renal por insuficiência renal ou sépsis e consequente deposição de complexos imunes (Charles, 2007). A glucose tanto se pode encontrar aumentada como diminuída: a primeira por diminuição da insulina, aumento do cortisol, glucagon e catecolaminas, sendo que normaliza em 50% dos casos, e a segunda por sépsis e anorexia. As enzimas hepatocelulares (ALT e AST) encontram-se aumentadas em grande parte dos casos por necrose hepática e vacuolização por sépsis e/ou efeitos locais das enzimas pancreáticas; enquanto as enzimas colestáticas (FAS e GGT) estão aumentadas na maioria dos casos quando há obstrução biliar provocada pela agudização da pancreatite crónica, com ou sem colangite concomitante (Armstrong, 2011). A bilirrubina, embora menos frequentemente, também pode estar aumentada pelos mesmos motivos que a GGT. Já o colesterol pode encontrar-se aumentado caso ocorra colestase, sendo que ainda não é claro se esta precede ou sucede a pancreatite, ainda que frequentemente o seu aumento seja induzido por uma doença concorrente ou predisponente, o que é comum no aumento dos triglicéridos. Por fim, a albumina pode encontrar-se mais frequentemente aumentada que diminuída, sendo o aumento devido à desidratação e a sua diminuição à perda entérica, renal, má nutrição ou doença hepática concorrente (Nelson & Couto, 2014).

Quanto às alterações do ionograma, por vezes pode ocorrer diminuição da concentração de potássio por perda no vômito, por perda via renal (como efeito secundário da fluidoterapia e por libertação de aldosterona relacionado com a hipovolémia) e devido a anorexia, contribuindo para a ocorrência de atonia gastrointestinal. A concentração de sódio pode estar aumentada por desidratação, diminuída devido ao vômito, tal como o cloro, o que ocorre mais frequentemente, ou mesmo normal. A concentração de cálcio pode estar aumentada, sendo uma alteração que geralmente precede a pancreatite, ou diminuída por saponificação da gordura peri-pancreática (não provado) e libertação de glucagon ou estimulação de calcitonina em alguns casos. Finalmente, os fosfatos encontram-se aumentados frequentemente por diminuição da excreção renal secundária à insuficiência renal (Hess *et al*, 1998). A tabela 16 do Anexo A sumariza as alterações clínico-patológicas em casos de pancreatite canina.

Marcadores de Pancreatite

Ao longo do tempo têm sido realizados testes para várias enzimas pancreáticas e zimogénios no plasma e/ou na urina como auxiliares no diagnóstico de pancreatite,

nomeadamente os ensaios catalíticos para a atividade da amilase e lipase séricas, cTLI – *canine Trypsin-Like Immunoreactivity*, cPLI – *canine Pancreatic Lipase Immunoreactivity*, complexos inibidores da tripsina- α_1 -proteinase e péptido ativador do tripsinogénio (TAP) sérico e urinário (Steiner, 2010a). Os testes catalíticos dependem da habilidade da molécula catalisar uma reação *in vivo*, e portanto, da presença da enzima ativa. Os testes imunológicos utilizam um anticorpo que se liga a uma parte da molécula enzimática distante do local ativo, medindo também os precursores inativos, como o tripsinogénio; estes tendem a ser específicos tanto para a espécie como para o órgão (Nelson & Couto, 2014).

Classicamente, o aumento das atividades da amilase e da lipase séricas, tem sido utilizado como indicador de inflamação pancreática em cães (Armstrong, 2011). No entanto, aproximadamente 50% dos pacientes com aumento da amilase, lipase ou de ambas, não têm pancreatite e aproximadamente 50% dos pacientes com pancreatite têm os seus valores dentro dos valores de referência, o que mostra a sua falta de especificidade e sensibilidade (Hess *et al*, 1998). Isto ocorre porque estas enzimas não são específicas do pâncreas, têm também origem noutros locais e a sua excreção é feita por via renal. Estes factos traduzem-se numa sobreposição de dados clínicos e laboratoriais em cães com pancreatite e concomitantemente com outras afeções, como insuficiência renal ou hepática. Por outro lado, também não existe consistência no seu aumento em todos os casos de pancreatite canina (Mansfield, 2012; Armstrong, 2011). Apesar da sensibilidade e da especificidade da lipase sérica serem reduzidas na deteção de lesão pancreática em cães, este ainda permanece o método de diagnóstico mais utilizado devido à sua disponibilidade, baixo custo, rapidez e eficácia relativa (Guija de Arespacochaga, Hittmair, & Schwendenwein, 2006). Embora uma baixa atividade da lipase sérica praticamente exclua o diagnóstico de pancreatite aguda (Strombeck, Farver, & Kaneko, 1981), elevações ligeiras a moderadas podem ser provocadas por outras causas, sendo necessário um aumento de pelo menos 3 a 5 vezes acima do limite superior de referência para que possa ser um indicador de pancreatite (Lassen, 2004).

A concentração de cTLI é específica para a função pancreática exócrina e é o teste de diagnóstico de eleição para a insuficiência pancreática exócrina; contudo, devido ao tempo de semivida curto da tripsina e do tripsinogénio no plasma, este teste apresenta uma sensibilidade muito baixa para o diagnóstico de pancreatite, aproximadamente 35%. Geralmente, na prática clínica a concentração de cTLI já se encontra baixa na altura da colheita da amostra para o teste, o que se traduz na sua inutilidade em termos de diagnóstico de pancreatite (Mansfield, 2012).

O teste da lipase pancreática canina é um teste laboratorial estabelecido recentemente, inicialmente como radio-imuno-ensaio (cPLI) e depois como imuno-ensaio enzimático (cPL), que está bem validado e é amplamente usado. O teste cPL evidencia uma boa correlação

com o radio-imuno-ensaio original, assim como uma reprodutibilidade elevada embora os intervalos de referência absolutos para os dois testes sejam diferentes (Mansfield, 2012). A premissa deste teste consiste na medição da concentração sérica somente da lipase de origem pancreática, aumentando apenas quando existe inflamação pancreática. Atualmente o teste específico comercialmente disponível para a lipase pancreática canina (Spec-cPL) é um imuno-ensaio com ligação enzimática que utiliza um péptido recombinante como antigénio e anticorpo monoclonal (Mansfield, 2012). A cPL sérica aparenta ter uma sensibilidade para o diagnóstico de pancreatite canina bastante elevada, isto é, 93% usando um valor de referência $> 400 \mu\text{g/L}$ (Armstrong, 2011), embora estudos mais recentes a avaliam entre 86,5 e 94.1% (Mansfield, Anderson, & O'Hara, 2012; McCord, et al., 2012). No entanto, é sempre possível a ocorrência de falsos negativos, sobretudo em casos mais ligeiros (Xenoulis & Steiner, 2013). A especificidade deste teste é de 78% usando um valor de referência $< 200 \mu\text{g/L}$, o que indica que mesmo num animal com resultado positivo no teste cPL, é necessária atenção na exclusão de outros diagnósticos diferenciais com apresentação clínica semelhante (Armstrong, 2011). O Spec-cPL tem uma especificidade alta para a pancreatite canina, cerca de 97,5%, como comprovado num estudo com 40 cães com um pâncreas normal no exame histopatológico (Carley, et al., 2011). Contudo, continua por determinar se a concentração sérica de cPLI pode estar aumentada em pacientes com pancreatite histopatológica ligeira, que pode ser de menor importância clínica e não contribuir para o desenvolvimento de sinais clínicos. Em geral, a concentração sérica de cPLI aparenta ser um marcador sensível e específico para a pancreatite canina, sendo atualmente considerado o teste sérico de eleição para o seu diagnóstico nesta espécie (Xenoulis & Steiner, 2013). Mais recentemente ficou disponível no mercado, um teste rápido semiquantitativo para a estimativa da lipase pancreática canina, o SNAP-cPL, sendo sugerido que o seu desempenho seja semelhante ao do Spec-cPL no soro. A recomendação para a utilização deste teste prende-se sobretudo com a exclusão de pancreatite em cães suspeitos (Xenoulis & Steiner, 2013). Um resultado positivo deve ser sempre seguido pela medição em laboratório da concentração do Spec-cPL a fim de se obter um valor guia para monitorizar a progressão da doença (Mansfield, 2012). Haworth, Hosgood, Swindells, & Mansfield (2014) concluíram recentemente que os resultados dos testes SNAP-cPL e Spec-cPL podem providenciar um diagnóstico falso positivo de pancreatite em até 40% dos animais com abdómen agudo, embora exista uma boa correlação entre eles. A significância do grau de elevação da atividade de cPLI é atualmente desconhecido (Xenoulis & Steiner, 2013).

A elastase pancreática sérica (PE-1) tem sido alvo de investigação desde que se descobriu o seu envolvimento na patogénese da pancreatite hemorrágica em modelos experimentais. Descobriu-se que esta aumenta no momento de ativação do tripsinogénio ou imediatamente após a sua ativação (Hartwig, et al., 2007), o que constitui um suporte para que a PE-1

sérica possa ser considerada um marcador de diagnóstico para a pancreatite canina (Spillmann, *et al.*, 2004; Spillman, Korrell, & Wittker, 2002). Mansfield, Watson, & Jones (2011) demonstraram que a PE-1 apresenta uma sensibilidade de 61% e especificidade de 92%, comparável com as sensibilidades e especificidades publicadas para os restantes marcadores. Existe ainda uma forte suspeita de que a elastase sérica não é afectada pela excreção renal, embora até à data não tenha sido devidamente avaliada em cães (Mansfield, 2012).

O péptido removido da tripsina no intestino delgado, que permite a sua ativação, TAP, é bastante semelhante entre espécies, o que torna possível a utilização dos testes imuno-enzimáticos humanos em cães e gatos. Os aumentos de TAP no plasma ou na urina são menos sensíveis e menos específicos que os testes de diagnóstico correntemente disponíveis para a pancreatite canina, no entanto apresentam valor em termos de prognóstico (Nelson & Couto, 2014). O facto das concentrações de TAP não aumentarem em casos de pancreatite ligeira e de se verificar o seu aumento na doença renal grave, sugere que a sua medição tem uma aplicação limitada como ferramenta única de diagnóstico. Contudo, são necessários mais estudos a fim de compreender a ampla variabilidade da concentração de TAP urinário e a sua presença sérica em cães saudáveis (Mansfield & Jones, 2000). Dos testes de diagnóstico individuais incluem-se como indicadores negativos de prognóstico um rácio elevado de TAP/creatinina urinário, aumentos marcados nas concentrações de creatinina e fósforo séricos e a presença de densidade urinária baixa. Um estudo recente indicou também a hipotermia e a acidose metabólica como indicadores negativos de prognóstico em cães com pancreatite (Pápa, *et al.*, 2011). Têm sido desenvolvidos e avaliados vários outros testes de diagnóstico, no entanto, o seu valor clínico ainda se encontra por determinar com precisão por terem uma sensibilidade e/ou especificidade baixas, acrescentando-se ainda a sua disponibilidade limitada no mercado (Xenoulis & Steiner, 2013).

Diagnóstico Imagiológico

Radiografia Abdominal

A radiografia abdominal em pacientes com pancreatite geralmente mostra alterações ligeiras ou mesmo ausência de alterações, mesmo em pacientes com a doença grave. Contudo, em pacientes com doença aguda, a sua importância prende-se sobretudo com a exclusão ou inclusão de outros diagnósticos diferenciais como a obstrução intestinal aguda, já que as alterações radiográficas são muito subjetivas e não dão evidência definitiva de pancreatite (Mansfield, 2012; Armstrong, 2011). As alterações radiográficas típicas de pancreatite aguda incluem uma diminuição focal do contraste no abdómen cranial associado à peritonite local – aparência de vidro moído, deslocação lateral e dilatação em forma de C do duodeno proximal na projeção ventrodorsal e deslocamento caudal do cólon transversal (Simpson,

2012; Herman, Brawer, Murtaugh & Hackner, 2005). Num estudo, só se verificaram alterações em 22% dos cães com pancreatite grave (Hess *et al*, 1998), embora noutro anterior, o seu valor tenha sido de 76% (Schaer, 1979). Ocasionalmente pode ser observado um efeito de massa na região do pâncreas, usualmente resultado da necrose da gordura peri-pancreática. De notar que os tumores pancreáticos são geralmente pequenos, sendo impossível diferenciá-los da necrose da gordura apenas através do exame radiológico. (Mansfield, 2012; Armstrong, 2011).

Ecografia Abdominal

A ecografia abdominal constitui o método de eleição para o diagnóstico de pancreatite em cães (Xenoulis & Steiner, 2013). Tem uma especificidade alta, mas uma sensibilidade variável, muito dependente do operador e da gravidade da doença. Contudo, se forem aplicados critérios exigentes, atinge-se uma sensibilidade de aproximadamente 70% (Mansfield, 2012; Steiner, 2010a). No entanto, a ecografia abdominal apresenta uma sensibilidade muito mais baixa no que respeita a pancreatite aguda ligeira e a pancreatite crónica, devido à ausência dos sinais associados ao edema e necrose da gordura peri-pancreática, que resultam em interfaces visíveis (Hecht & Henry, 2007; Mansfield & Jones, 2000; Hess, *et al*, 1998). As alterações ecográficas mais importantes sugestivas de pancreatite incluem áreas hipoecogénicas no interior do pâncreas, aumento da ecogenicidade do mesentério circundante provocado pela necrose peri-pancreática, aumento e/ou irregularidade do órgão e acumulação de líquido livre em redor do órgão (Hecht & Henry, 2007). Acredita-se ser possível a diferenciação entre pancreatite necrosante e pancreatite edematosa através da imagem ecográfica, embora ainda não existam estudos que confirmem esta possibilidade (Mansfield, 2012). Foi chamada a atenção para não sobrediagnosticar a doença, tendo em conta que a hiperplasia nodular pancreática também provoca alterações de ecogenicidade, sendo neste caso a experiência do operador de grande importância (Simpson, 2012). Assim, uma diminuição da ecogenicidade do pâncreas, frequentemente associada a hiperecogenicidade da gordura peri-pancreática, é indicativa de necrose pancreática, enquanto a hiperecogenicidade do parênquima indica fibrose pancreática, podendo ser observada em casos de pancreatite crónica. A realização de exames seriados é particularmente útil na identificação e manejo de complicações pancreáticas como a presença de pseudoquistos ou abscessos pancreáticos, bem como, para avaliação da eficácia da terapêutica (Hecht & Henry, 2007).

Outros exames

Os exames imagiológicos mais sensíveis em humanos são a ressonância magnética (RM), a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ecografia endoscópica (EE). A TAC tem-se mostrado desapontante em animais, quer pelo tamanho reduzido do órgão quer pelo custo financeiro para os proprietários, fatores bastante limitantes da sua utilização, acrescidos à

necessidade de realização de mais estudos em cães que determinem a verdadeira utilidade deste exame (Nelson & Couto, 2014). A RM foi reportada recentemente em gatos, mas não em cães, tendo-se mostrado bastante promissora (Marolf, Kraft, Dunphy, & Twedt, 2013). Por fim, a EE ainda não se encontra disponível, exceto em determinados centros de referência e pode ser utilizada para a obtenção de amostras por PAAF (Kook *et al*, 2012).

Histopatologia

O diagnóstico definitivo de pancreatite só pode ser realizado pelo exame histopatológico do pâncreas, sendo igualmente esta a única forma de diferenciar a pancreatite aguda da crónica e ainda, em alguns casos, pancreatite de neoplasia. A presença de alterações histopatológicas permanentes, como a fibrose e a atrofia acinar, é considerada sugestiva de pancreatite crónica, enquanto a pancreatite aguda é caracterizada pela ausência de alterações histopatológicas permanentes. O infiltrado inflamatório predominante é muitas vezes utilizado para descrever a pancreatite como supurativa ou linfocítica, caso o infiltrado seja composto maioritariamente por neutrófilos ou linfócitos, respetivamente. É geralmente necessário um grau de necrose significativo para caracterizar a pancreatite como necrosante (Heilmann & Steiner, 2013). Têm vindo a ser desenvolvidas diretrizes de classificação histológica para o diagnóstico de pancreatite, que também permitam auxiliar nos estudos sobre sensibilidade e especificidade dos testes de diagnóstico disponíveis (Mansfield *et al*, 2012; Watson, *et al*, 2007; Newman S. J., Steiner, Woosley, Williams, & Barton, 2006). Estas diretrizes ainda não foram correlacionadas com a gravidade clínica, pelo que a sua significância clínica ainda não é completamente compreendida. Acresce ainda que as alterações pancreáticas histológicas podem encontrar-se dispersas de forma aleatória, tornando necessário o seccionamento do pâncreas de forma a poder realizar-se a sua avaliação de forma assertiva (Newman, *et al*, 2004). A utilização de um sistema de classificação de lesões pancreáticas exócrinas será útil na evolução da classificação da pancreatite, podendo levar ao desenvolvimento de estudos multicêntricos das doenças do pâncreas exócrino no cão e noutras espécies (Newman, *et al*, 2006).

Citologia

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) do pâncreas com exame citológico foi recentemente introduzida como ferramenta de diagnóstico de pancreatite em pequenos animais. Deve ser realizada sob orientação ecográfica ou durante a laparotomia e, embora seja tecnicamente exigente é relativamente segura (Xenoulis & Steiner, 2013). Até agora nenhum estudo avaliou a sensibilidade e especificidade desta metodologia no diagnóstico de pancreatite canina, contudo a descoberta de células acinares e inflamatórias no aspirado é considerada específica. As células acinares pancreáticas constituem a maioria das células encontradas num aspirado de pâncreas normal. Em pacientes com pancreatite aguda, há hiper celularidade com presença de neutrófilos intactos e degenerados e células acinares

degeneradas. O facto de as lesões poderem ser localizadas, torna mais difícil a colheita de uma amostra representativa. Assim, a falta de alterações no exame citológico não exclui pancreatite (Steiner, 2010a; Bjorneby & Kari, 2002).

Biópsia Pancreática

A biópsia pancreática é considerada o *Gold Standard* para o diagnóstico de pancreatite, podendo ser obtida por laparotomia exploratória ou laparoscopia (Guija de Arespachaga *et al*, 2006). As lesões presentes podem ser variáveis e focais, e deve ser tido em atenção que as alterações do pâncreas exócrino são bastante comuns e nem sempre a presença de infiltrado inflamatório é significativa clinicamente. Embora a presença de inflamação pancreática, necrose ou ambas seja sugestiva de pancreatite, em contrapartida a ausência destas alterações não exclui definitivamente o diagnóstico, à semelhança do que ocorre na citologia (Steiner, 2010a). A inspeção visual e a biópsia do pâncreas por laparoscopia são geralmente considerados procedimentos livres de complicações quando realizados em animais saudáveis. Kim, Oh, Choi, Kim, e Youn (2014) afirmam que a avaliação macroscópica de lesões no pâncreas tem significado clínico embora a técnica de biópsia laparoscópica apresente algumas limitações. Cordner *et al* (2010) avaliaram o efeito na concentração sérica das enzimas pancreáticas da colheita de amostras de tecido pancreático por meio de biópsia cirúrgica em cães clinicamente saudáveis, tendo concluído que esta parece não causar lesões significativas no órgão. A colheita de biópsias pancreáticas por laparotomia é segura desde que o órgão seja manuseado cuidadosamente e o fluxo de sangue não seja interrompido, contudo o risco anestésico pode encontrar-se aumentado em cães com pancreatite, particularmente nos hemodinamicamente instáveis (Steiner, 2010a). Quanto à colheita *per se*, deve ser realizada na ponta de um lobo e não se deve laquear nenhum vaso, particularmente do lobo direito que partilha a irrigação sanguínea com o duodeno proximal. O pâncreas, na maioria dos casos, apresenta-se inflamado, podendo ter uma aparência tipo massa, originada maioritariamente pela necrose da gordura peri-pancreática e/ou fibrose. As neoplasias pancreáticas habitualmente têm um grau de malignidade tão elevado que previamente à massa neoplásica atingir dimensões consideráveis, já existem metástases disseminadas geralmente responsáveis pela morte do animal. Por outro lado, é possível que o pâncreas pareça normal apesar da existência de pancreatite, sobretudo em cães com doença crónica e/ou doença ligeira (Nelson & Couto, 2014). Embora a pancreatite aguda não seja considerada uma doença cirúrgica, as indicações para este tipo de intervenção incluem peritonite séptica, abscesso pancreático ou colocação de tubo de alimentação por jejunostomia. A cirurgia está frequentemente associada a uma baixa taxa de sobrevivência, especialmente em casos de abscesso pancreático (Twedt, 2012). Na maioria dos animais, não é realizada biópsia e o diagnóstico é baseado numa combinação de suspeita clínica, testes enzimáticos específicos e diagnóstico por imagem.

Análise do Líquido de Derrame Peritoneal

Alguns animais com pancreatite apresentam derrame peritoneal. A inflamação pancreática provoca extravasamento da lipase para o interstício pancreático e cavidade abdominal, onde é absorvida, aumentando a sua atividade no sangue, o que pode conduzir a uma peritonite estéril exsudativa (Guija de Arespacochaga, *et al*, 2006).

A análise do líquido peritoneal é geralmente classificada de acordo com a contagem de células e concentração de proteína totais, embora estes parâmetros não providenciem informação útil relativamente à pancreatite pela grande variabilidade dos seus achados (Guija de Arespacochaga, *et al*, 2006). Contudo, a determinação da atividade da lipase no líquido peritoneal aparenta ser útil na confirmação do diagnóstico desta doença. A presença de inflamação supurativa não-séptica é frequente. Alguns clínicos têm vindo a associar o resultado da lipase no líquido de derrame com a sua concentração sérica. Quando a concentração de lipase abdominal é marcadamente mais elevada do que a de lipase sérica, é bastante sugestiva de pancreatite (Twedt, 2012). Contudo são necessários mais estudos para que esta relação possa ser recomendada para uso clínico (Xenoulis & Steiner, 2013). Num pequeno número de cães pode também ocorrer derrame pleural como resultado de vasculite generalizada (Nelson & Couto, 2014).

Pancreatite Crónica - Diagnóstico

Na ausência de biópsia, o clínico deve fundamentar o diagnóstico na combinação de resultados relativos à história clínica, ecografia e patologia clínica. Embora os resultados sejam semelhantes à forma aguda da doença, as alterações tendem a ser menos marcadas e a sensibilidade dos testes encontra-se diminuída (Watson, *et al.*, 2007). A sensibilidade da ecografia abdominal é mais reduzida porque existe menos edema do que na forma aguda, podendo a imagem variar de normal a lesão tipo massa, passando por uma aparência mista hiper- e hipoecogénica do pâncreas, até à imagem típica da pancreatite aguda. Nestes pacientes podem também existir alterações compatíveis com aderências das vísceras da região (Bostrom, *et al*, 2013). Ainda assim, geralmente a pancreatite crónica apresenta uma imagem ecográfica com diminuição do tamanho do órgão, ecogenicidade mista do parênquima pancreático, ecotextura nodular, sombra acústica devido à mineralização, e alargamento irregular dos ductos pancreáticos (Hecht & Henry, 2007). Similarmente, apesar da patologia clínica poder ser útil, os resultados podem encontrar-se normais. Aumentos nos níveis das enzimas pancreáticas são mais prováveis de ser observados quando há um episódio de agudização do processo crónico do que durante uma fase quiescente da doença (Bostrom, *et al*, 2013). No estadio final, pode não já haver tecido pancreático suficiente para provocar o aumento dos níveis enzimáticos, mesmo na presença de sinais clínicos. O cPLI parece ser o teste com maior sensibilidade para o diagnóstico de pancreatite crónica mas, ainda assim, muito inferior à apresentada para a pancreatite aguda (Watson, 2010).

É importante medir as concentrações séricas de vitamina B₁₂ em animais com pancreatite crônica. O desenvolvimento gradual de IPE, muitas vezes com doença ileal concorrente, predispõe a deficiência de cobalamina. Se a concentração sérica de vitamina B₁₂ for baixa, os animais devem ser suplementados parenteralmente (IM ou SC) a cada 2 semanas, até que a concentração sérica esteja normalizada (Steiner, 2010b).

Estabelecer um diagnóstico definitivo de pancreatite crônica depende da realização de biópsia pancreática; contudo, esta não é efetuada na maioria dos casos até que o paciente tenha sido tratado eficazmente, devido a ser um procedimento relativamente invasivo e o resultado não influenciar a resolução clínica. A citologia transcutânea ecoguiada por PAAF pode ajudar a diferenciar neoplasia ou displasia da inflamação, mas a experiência veterinária nesta área ainda é limitada (Nelson & Couto, 2014).

Avaliação e Predição da Gravidade da Pancreatite

Realizar a avaliação e predição da gravidade de pancreatite é difícil porque o conhecimento sobre a sua fisiologia e patogenia é ainda limitado, sendo que os clínicos atualmente encaram um problema de diferenciação e estratificação de pacientes em termos de risco de mortalidade. Reconhece-se que as formas necrosante e hemorrágica da doença apresentam um prognóstico mais reservado e uma taxa de mortalidade mais elevada. Contudo, para que haja esta caracterização de pancreatite é necessária a realização da análise histopatológica, o que não acontece na maioria dos casos (Mansfield, James, & Robertson, 2008; Ruau & Atwell, 1998). A avaliação da gravidade da pancreatite aguda humana é baseada na aplicação de *scores* de gravidade padronizados. A predição de gravidade constitui uma componente de elevada importância, pois permite antecipar a ocorrência de complicações, ajudando a delinear um plano terapêutico mais adequado antes do paciente entrar numa fase crítica. O *score* é realizado com base na teoria que defende que a gravidade de um episódio de pancreatite é determinada pelos eventos que ocorrem nas primeiras 24-48 horas. Estes eventos refletem-se nos sinais clínicos, clínico-patológicos e imagiológicos que são utilizados para prever a gravidade da pancreatite. Em Medicina Veterinária ainda não foram descritos sistemas de *score* de gravidade para pancreatite que estejam bem estabelecidos e que sejam universalmente aceites (Xenoulis & Steiner, 2013).

Terapêutica

A terapêutica dos animais com pancreatite depende da gravidade da doença na altura da apresentação do paciente. A pancreatite aguda grave é uma afeção com uma taxa de mortalidade bastante elevada, requerendo um manejo terapêutico intensivo; a moderada pode ser controlada com fluidoterapia e analgesia; e a ligeira pode ser tratada em regime de ambulatório (Nelson & Couto, 2014). Nos poucos casos em que a etiologia é conhecida, esta deve ser tratada ou removida, devendo ser realizados todos os esforços para evitar a

ocorrência de outros fatores desencadeantes durante o tratamento. Na maioria dos casos, a pancreatite canina é idiopática, sendo o seu tratamento maioritariamente de suporte, devendo ser ajustado a cada caso. A terapêutica básica envolve a correção dos desequilíbrios hidroelectrolíticos, ajuste nutricional, manejo da dor e controlo de complicações secundárias, como o vômito (Twedt, 2012). Se se alcançar o reconhecimento de causas específicas de pancreatite é natural que se desenvolvam terapêuticas mais dirigidas para as diferentes formas de pancreatite, classificadas atualmente como idiopáticas. Assim, os cães com pancreatite devem sempre ser sujeitos a uma investigação clínica quanto à presença de hipertrigliceridemia, hipercalcemia, doenças endócrinas, obesidade, exposição a tóxicos, doenças infecciosas e inflamatórias hepáticas e gastrointestinais. As informações importantes a recolher na história pregressa incluem medicamentos recentemente administrados, dieta, indiscrição alimentar e cirurgia recente ou trauma (Xenoulis & Steiner, 2013). No anexo A, encontra-se a tabela 17 que sumariza as considerações mais importantes relacionadas com a terapêutica da pancreatite canina.

É tão importante obter um diagnóstico correto como efetuar uma avaliação da gravidade da doença. Em humanos, existem sistemas de classificação desenvolvidos para avaliação de pacientes em estado crítico em geral e, com pancreatite em particular. Em Medicina Veterinária, estes sistemas têm vindo a ser propostos, embora ainda não tenham sido comprovados clinicamente. Por esta razão, a avaliação contínua do paciente é de grande importância, baseando-se sobretudo na presença de complicações locais e sistémicas e agravamento dos sinais clínicos (Steiner, 2011). Segundo Nelson & Couto (2014), a forma mais fácil e prática de estratificar o tratamento mas também o prognóstico é com base no sistema de *score* orgânico modificado. Por fim, existem ainda várias áreas no que respeita ao tratamento da pancreatite aguda que ainda não foram devidamente avaliadas e podem ter o potencial de melhorar o resultado clínico nos cães afetados (Mansfield, 2012).

Fluidoterapia

Um dos principais fatores de progressão da pancreatite ligeira para pancreatite grave é a alteração da microcirculação pancreática. Esta geralmente é de etiologia multifactorial e pode ocorrer devido ao aumento da permeabilidade vascular, resultante da libertação de citocinas inflamatórias e formação de micro-trombos resultantes do estado de hipercoagulabilidade em que o animal se encontra. A permeabilidade aumentada leva a alterações edematosas nas células acinares e posterior migração das células inflamatórias. Na pancreatite necrosante, existe uma redução progressiva nos capilares, após a lesão das células acinares, que não pode ser revertida pela reposição volémica (Willard, 2010; Bassi, *et al*, 1994). A fluidoterapia é de importância extrema para todos os pacientes com pancreatite a fim de reverter a desidratação e os desequilíbrios electrolíticos (associados ao desvio de fluidos no aparelho gastrointestinal com hipomotilidade), manter uma perfusão

pancreática apropriada e manter uma circulação periférica eficaz na presença de SRIS, sendo vital para evitar a isquemia pancreática que contribui para necrose. Assim, a fluidoterapia agressiva é a base da terapêutica de suporte, prendendo-se a sua importância também com o facto das complicações sistémicas estarem relacionadas com um impacto negativo no prognóstico e, assim que estabelecidas, na dificuldade de reverter a situação (Steiner, 2010a).

Os cães com pancreatite apresentam-se frequentemente com graus variáveis de desidratação devido à diminuição da ingestão de água, vômito, diarreia e/ou perdas para o terceiro espaço. Nestes casos a desidratação resulta mais comumente de perda de fluido isotónico (Xenoulis & Steiner, 2013). Assim, as soluções de reposição isotónicas como o Lactato de Ringer ou NaCl 0.9% são a fluidoterapia de escolha. A desidratação ligeira, de aproximadamente 5%, pode ser tratada com administração de fluidoterapia SC. Caso o animal não esteja a vomitar, ainda existe a possibilidade de re-hidratação PO. A desidratação moderada a grave, ou seja, igual ou superior a 6%, deve ser tratada com fluidoterapia IV (Dibartola & Bateman, 2012). O volume e a taxa de fluidoterapia estão dependentes do grau de desidratação e da presença de choque, podendo ser necessário recorrer a colóides sintéticos, como o Hetastarch®. A fluidoterapia agressiva deve ser baseada no cálculo das necessidades de fluidos de cada paciente. Primeiramente deve ser estimado o grau de desidratação do animal, sendo o objetivo da fluidoterapia compensar o *deficit* de fluidos durante um período de 4 a 6 horas. Após este período, deve ser repetido o cálculo das necessidades de fluidos pois a avaliação do grau de desidratação é relativamente inexata e uma taxa agressiva de fluidoterapia também estimula a excreção de água (Steiner, 2011). Os colóides são também considerados úteis nos casos de hipoproteïnemia, podendo ter efeitos anti-trombóticos que ajudam a manter a microcirculação pancreática (Armstrong, 2011). É importante mensurar a quantidade de urina produzida e monitorizar frequentemente os pacientes devido ao risco aumentado de edema pulmonar. Já a presença de oligúria ou anúria deve suscitar a indução da diurese com furosemina, desde que o paciente já se encontre reidratado. A manutenção do volume de fluidoterapia durante o período em que a produção de urina se encontra diminuída deve ser baseada no *output* urinário em conjunto com as perdas de fluido insensíveis (Schaer, 2013). Idealmente a pressão arterial sistémica (PAS) deve ser monitorizada nos animais com a forma mais grave da doença, ajustando a taxa de fluidoterapia de forma a que esta se mantenha normal. Devem também ser monitorizadas as concentrações de eletrólitos, tendo particular atenção à hipocalémia, que pode atrasar significativamente a recuperação e contribuir para a mortalidade, uma vez que causa fraqueza muscular e atonia gastrointestinal contribuindo para a progressão da doença e para o atraso de uma alimentação bem-sucedida, isto é, sem ocorrência de vômito. Recomenda-se a medição do potássio diariamente, pelo menos enquanto o paciente se encontrar a vomitar e deve fazer-

se a sua suplementação caso necessário. Caso a sua concentração não possa ser medida, num paciente com anorexia e vômito sem evidência de insuficiência renal, deve administrar-se a taxa de reposição de potássio nos fluidos (Nelson & Couto, 2014; Armstrong, 2011). A hipocalcemia sintomática é uma possível complicação da pancreatite aguda e requer a administração de gluconato de cálcio IV durante um período de 12 a 24 horas, durante o qual devem ser monitorizadas as concentrações plasmáticas de cálcio total ou ionizado (Armstrong, 2011).

A transfusão de plasma tem sido recomendada para providenciar uma fonte fresca de inibidores das proteases (Armstrong, 2011). Em animais com pancreatite grave é provável que esteja indicada para repor a α_1 -antitripsina e a α_2 -macroglobulina. Fornece também fatores de coagulação e pode ser combinada com heparina em animais com alto risco de desenvolverem CID, embora a sua eficácia seja questionada tanto em animais como em humanos (Mansfield, 2012; Twedt, 2012). Não existem ainda estudos prospectivos controlados que provem o benefício da transfusão de plasma em cães com pancreatite (Mansfield, 2012). De notar que, num estudo retrospectivo recente, em cães que receberam transfusão de plasma fresco congelado verificou-se uma evolução clínica negativa em relação aos que não receberam. No entanto, a natureza retrospectiva do estudo e a falta de estratificação da gravidade da doença ou da normalização das terapêuticas, levou a um enviesamento, uma vez, que os animais que receberam plasma encontravam-se mais gravemente afetados e, portanto, inerentemente mais suscetíveis a não sobreviverem à doença (Weatherton & Streeter, 2009).

Analgesia

A dor induz várias alterações fisiológicas, incluindo diminuição do apetite, diminuição do tônus gastrointestinal, diminuição do fluxo sanguíneo regional a vários órgãos abdominais, incluindo o pâncreas, e taquicardia, podendo induzir um estado catabólico. Atualmente considera-se improvável que a frequência da presença de dor nos animais seja menor que em humanos, sendo apenas menos reconhecida. Assim, deve-se sempre assumir que existe dor, havendo sempre indicação de analgesia em todos os cães com pancreatite (Heilmann & Steiner, 2013; Mansfield, 2012; Steiner, 2011). O recurso aos anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) deve ser evitado devido ao aumento do risco de ulceração gastroduodenal na pancreatite e ao potencial de alguns destes fármacos para precipitar insuficiência renal em animais com hipotensão ou choque (Simpson, 2012; Steiner, 2011).

Assim, os analgésicos de primeira escolha incluem os agonistas parciais ou totais da morfina, nomeadamente, o butorfanol, a buprenorfina, a meperidina, a hidromorfona e a oximorfona. Os agonistas parciais, particularmente a buprenorfina ou o butorfanol, tendo este último também tem propriedades antieméticas, são eficazes na dor ligeira a moderada pelo que são preferíveis agonistas totais na dor mais grave, como a meperidina, a

hidromorfona ou a oximorfona (Mansfield, 2012; Armstrong, 2011; Steiner, 2011). A preocupação de que os efeitos dos opiáceos no esfíncter de Oddi podem exacerbar a doença têm sido frequentemente citados em relação a cães e a humanos, embora recentemente tenham sido sugeridos efeitos clinicamente relevantes mínimos, exceto quando são utilizadas doses elevadas e repetidas de morfina. Sabe-se ainda que a buprenorfina não causa a contração do esfíncter, pelo que a sua administração pode ser preferível como fármaco de primeira linha (Mansfield, 2012). A meperidina é responsável por uma injeção dolorosa, sendo o único opiáceo utilizado com efeito vagolítico e inotrópico negativo nas doses terapêuticas (Twedt, 2012). O recurso ao fentanilo, agonista opiáceo bastante potente, está indicado nos animais que se apresentem com dor grave, sob a forma de adesivo transdérmico. Este demora algum tempo a iniciar uma analgesia eficaz, em média 24 horas, sendo por isso recomendada a administração concomitante de outro opiáceo (Armstrong, 2011). Nestes casos, encontra-se indicada também a administração de metadona (Steiner, 2011). Esta pode ser administrada com maior segurança que a morfina uma vez que não provoca náuseas, vômitos, defecação e disforia (Kukanich & Papich, 2009). Já o recurso à morfina deve ser evitado pelos seus efeitos na motilidade gastrointestinal, nomeadamente pela possível estimulação do esfíncter de Oddi (Mansfield, 2012).

Nos casos mais graves, em que os opióides não são suficientemente eficazes, pode também ser considerada a gestão multimodal da dor, conseguindo-se diminuir as doses capazes de produzir uma analgesia eficaz, reduzindo assim os seus efeitos deletérios, nomeadamente a infusão contínua de quetamina em dose baixa, que tem a vantagem de ter um efeito mínimo na motilidade gastrointestinal, ou de lidocaína IV (Mansfield, 2012; Fass, Bares, Hermsdorf, & Schumpelick, 1995). Existem ainda outras alternativas mas que ainda não foram avaliadas para pancreatite canina, pelo que devem ser ajustadas individualmente, nomeadamente, analgesia epidural com morfina com ou sem gabapentina e os bloqueios intrapleurais e intraperitoneais (Mansfield, 2012).

Em animais com formas mais ligeiras de pancreatite ou em que esta já se encontra em fase de resolução, não se deve subestimar a presença de dor. Contudo, é difícil encontrar uma analgesia eficaz e segura, que possa ser dispensada para utilização em casa. A administração de opióides durante as visitas à clínica é prudente, podendo ser prescrito para casa um dos anti-inflamatórios não esteroides menos ulcerosos, como o carprofeno. O acetaminofeno é o AINE mais amplamente utilizado na pancreatite humana, contudo, apesar de pouco usado em cães, tem-se mostrado útil porque não tem os efeitos deletérios sobre o trato gastrointestinal (TGI) e rins como os outros AINE's. Informalmente, o tramadol por via oral, tem sido considerado bastante benéfico para analgesia em casa. Não deve ser usado na fase aguda quando o fator depressor do miocárdio pode ser libertado, pois também

diminui a contractilidade cardíaca. Por fim, a alimentação com uma dieta com um teor reduzido em gordura também ajuda a reduzir a dor pós-prandial (Mansfield, 2012).

Esta abordagem ao manejo da dor em animais com pancreatite aguda encontra-se de acordo com as *Guidelines* publicadas pela WSAVA, relativamente à dor visceral, como se pode observar na Tabela 1, abaixo. As doses recomendadas para analgesia na pancreatite canina dos fármacos acima mencionados encontram-se no Anexo A na Tabela 22.

Tabela 1 – Sugestão de regime analgésico para dor visceral (Adaptado de Mathews, *et al.*, 2014).

Sugestão de Regime Analgésico para Dor Visceral	
Dor ligeira a moderada (pacientes hospitalizados ou em ambulatório)	<ol style="list-style-type: none"> 1. AINE de eleição quando não contraindicado e/ou 2. Buprenorfina por 3 a 5 dias; 3. Tramadol (pode ser benéfico, mas ainda não existem estudos publicados que o evidenciem).
Dor moderada	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dose baixa/média de um opióide agonista muscarínico IV, seguido de infusão contínua de fentanilo, hidromorfona ou metadona. 2. AINE quando hemodinamicamente estável e não existam contraindicações, como fármaco único ou em associação com um opióide. 3. Buprenorfina, IV durante 3 a 5 dias. 4. Butorfanol, IV ou infusão contínua.
Dor grave	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dose média/alta de um opióide agonista muscarínico, IV. 2. AINE quando hemodinamicamente estável e não existam contraindicações em associação com um opióide. 3. Técnicas anestésicas locorregionais. 4. Infusão contínua de quetamina e/ou lidocaína. 5. Bloqueio intrapleural e intraperitoneal para dor visceral.

Antieméticos

A gravidade do vômito difere bastante em pacientes com pancreatite aguda. Alguns cães apresentam apenas alguns episódios de vômito, enquanto outros apresentam vários episódios por hora, sendo o seu controlo extremamente importante para que a alimentação entérica seja bem-sucedida. Assim, a terapêutica antiemética deve ser iniciada em todos os cães com pancreatite que apresentem vômito ou náusea (Steiner, 2011; Mansfield, 2008). É provável que a emese que ocorre na pancreatite canina, seja mediada centralmente, devido à presença de agentes eméticos circulantes e, periféricamente, devido a *ileus*, peritonite e distensão abdominal presentes nestes animais. Contudo, ainda não existem estudos publicados sobre a eficácia, nesta doença, da administração de fármacos antieméticos individualmente (Mansfield, 2012).

A metoclopramida tem sido utilizada com algum sucesso em cães com pancreatite. Contudo, a par de ser um antiemético bastante fraco, o seu efeito na estimulação da motilidade gástrica pode aumentar a dor e a libertação de enzimas pancreáticas em alguns animais (Xenoulis & Steiner, 2013; Armstrong, 2011). Sendo um antagonista dopaminérgico,

existe uma desvantagem teórica na sua administração, visto que em modelos experimentais foi demonstrado que a infusão de dopamina melhora o prognóstico na pancreatite aguda e ameniza a gravidade da inflamação característica da doença, embora isto ainda não esteja provado clinicamente (Mansfield, 2012; Steiner, 2011; Mansfield, 2008). O butorfanol, também tem propriedades antieméticas, podendo adjuvar no controlo do vômito. Já os antieméticos fenotiazínicos como a clorpromazina podem ser mais eficazes em alguns pacientes, mas é necessário alguma precaução, particularmente quando administrados em combinação com analgésicos opióides, devido ao seu efeito hipotensor e sedativo (Nelson & Couto, 2014).

É preferível a administração de antagonistas dos recetores 5-HT₃ ou NK-1, que atuem nos centros do vômito e CTZ. O maropitant, antagonista dos recetores NK₁ da neuroquinina, tem propriedades antieméticas centrais e periféricas parecendo ser o antiemético mais eficaz em animais com pancreatite aguda. Tem também propriedades analgésicas potenciais, devido à substância P, neuropéptido produzido pelas terminações nervosas ao longo do organismo, que atua no recetor NK₁, estar envolvida na patogénese da dor pancreática (Mansfield, 2012). Estudos em ratinhos e coelhos têm demonstrado que os antagonistas do recetor NK-1 conseguem induzir analgesia visceral de forma consistente, após a introdução de um estímulo nocivo (Mathews, et al., 2014).

Os antagonistas dos recetores 5-HT₃, como o ondansetron, são úteis em vários tipos de vômito em cães, devendo contudo, ser evitados na pancreatite porque ocasionalmente têm sido reportados casos em humanos em que a doença foi desencadeada por este grupo de fármacos (Nelson & Couto, 2014). Ainda assim, podem ser utilizados em combinação com o maropitant em casos refratários de vômito, pois como atuam em recetores diferentes suspeita-se que tenham efeito sinérgico, embora a segurança desta associação seja apenas especulativa (Xenoulis & Steiner, 2013; Steiner, 2011). As doses mais utilizadas dos antieméticos referidos encontram-se sumarizadas na Tabela 23, no anexo 1.

Protetores Gástricos

A razão pela qual pode estar indicada a supressão de ácido gástrico no manejo da pancreatite aguda consiste na premissa de que um pH gástrico mais elevado leva a uma diminuição da estimulação do pâncreas exócrino, e que a doença predispõe para a ocorrência de ulceração da mucosa gástrica, devido à hipovolémia e peritonite local. No entanto, não existem provas, nestes animais ou em humanos com pancreatite, do benefício da inibição da secreção gástrica *per se*. Ainda assim, os antiácidos estão indicados quando os pacientes apresentam vômito grave e persistente, nomeadamente de antagonistas dos recetores H₂ da estamina (Mansfield, 2012; Mansfield, 2008).

A cimetidina, antagonista dos recetores H_2 , deve ser evitada em animais com doença hepática concomitante, devido ao seu efeito no sistema citocromo P450. Em substituição, pode ser utilizada a ranitidina, no entanto o seu efeito gástrico pró-cinético adicional pode induzir o vômito em alguns animais e, caso este ocorra, a sua administração deve ser descontinuada. Torna-se então preferível a famotidina, outro antagonista dos recetores H_2 , desprovida de efeito pró-cinético, embora tenha uma duração de ação mais curta. É também recomendada para proteção do esófago da exposição ao ácido gástrico durante os episódios de vômito (Nelson & Couto, 2014; Armstrong, 2011). Se a supressão gástrica estiver indicada, como no caso de perda da integridade da mucosa gástrica, em termos teóricos, é preferível a administração de um inibidor da bomba de prótons, como o omeprazol. Estes fármacos podem ter efeitos benéficos através do bloqueio da bomba ATPase nas células acinares pancreáticas. Assim, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados para a presença de melena ou hematemese e tratados de acordo com sucralfato e inibidores da secreção ácida, nomeadamente bloqueadores dos recetores H_2 como a ranitidina, e inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol (Mansfield, 2012). As doses mais comumente utilizadas encontram-se em anexo A, na Tabela 24.

Alimentação

A pancreatite aguda é uma doença altamente catabólica com perdas significativas de nitrogénio, fortemente associadas à mortalidade. O próprio trato gastrointestinal pode contribuir para o estado inflamatório sistémico durante o episódio de pancreatite, particularmente se não forem fornecidos nutrientes ao lúmen, visto que ocorre atrofia dos enterócitos e aumento da permeabilidade intestinal (Mansfield, 2012).

Assim, dada a importância da gestão nutricional adequada do paciente com pancreatite, tem vindo a ser abandonado o conceito tradicional de “descanso pancreático”, que tinha o propósito de diminuir a estimulação do pâncreas exócrino. O “descanso pancreático” consistia em nada *per os* até à resolução dos sinais clínicos, recorrendo-se à nutrição parenteral se estes não se resolvessem dentro de 72 a 96 horas. Acreditava-se que era possível reduzir a autodigestão pancreática, diminuindo a libertação de enzimas pancreáticas, para além de diminuir a dor abdominal e a frequência do vômito (Simpson, 2012; Armstrong, 2011; Chan, 2009). Um dos argumentos para o seu abandono, foi a descoberta de que os animais em convalescença de pancreatite aguda, apresentam valores reduzidos de TLI, o que sugere uma síntese de enzimas pancreáticas deficiente, e por conseguinte, não havendo uma resposta “normal” do pâncreas ao estímulo (Simpson, 2012).

Atualmente já não se considera apropriado o jejum por um longo período de tempo, sendo indicado um rápido controlo da emese com recurso à administração de antieméticos, seguido da introdução da alimentação por via entérica logo que possível (Armstrong, 2011). Além disto, os principais benefícios de uma alimentação entérica, em humanos e cães com

pancreatite induzida experimentalmente, devem-se à diminuição da resposta inflamatória sistêmica e à translocação bacteriana entérica, e não à redução da estimulação do pâncreas (Simpson, 2012). Portanto, embora esteja indicado o jejum inicialmente, nenhum animal deve permanecer sem suporte nutricional entérico por mais de 5 dias (Chan, 2009). Mais recentemente, Xenoulis & Steiner (2013) defenderam que cães com pancreatite aguda não devem ser mantidos sem suporte nutricional entérico por mais de 24 a 48 horas, incluindo o tempo de anorexia antes da apresentação. Acrescentam ainda, que os que não apresentem vômito devem ser alimentados por via oral logo do início.

Em casos graves, em que os pacientes apresentam anorexia e/ou êmese persistentes, apesar da terapêutica antiemética, deve ser fornecido suporte nutricional entérico, até que o animal se alimente voluntariamente (Armstrong, 2011). Estudos recentes em humanos e experimentais em cães demonstram que uma alimentação entérica precoce diminui a mortalidade e o tempo de internamento. Quanto mais grave a pancreatite mais cedo deve ser instituída a alimentação entérica. Tem sido sugerido também que a alimentação pré-pilórica (tubo de alimentação nasoesofágico, nasogástrico, de esofagostomia ou de gastrostomia) é tão segura como a alimentação jejunal (após a abertura do ducto pancreático por tubo de jejunostomia) e com muito menos complicações que a parenteral total (Jensen & Chan, 2014; Mansfield, 2012; Simpson, 2012; Armstrong, 2011; Mansfield *et al*, 2011; Steiner, 2011; Choudhary, Puli, Ibdah, & Bechtold, 2009).

Em humanos, a forma padrão para a colocação de sondas de alimentação jejunais é não-invasiva e sem o recurso a anestesia geral, o que é extremamente difícil em animais. Está descrita uma técnica em cães para colocação da sonda nasojejunal através de fluoroscopia, mas não tem sido adotada. Os tubos jejunais também têm sido colocados através de sonda de gastrostomia endoscópica, o que também requer anestesia geral. Praticamente todos os animais em que foram introduzidos tubos de alimentação de jejunostomia foram sujeitos a cirurgia. Ora, em animais gravemente doentes, especialmente os que apresentam hipotensão, a anestesia geral é relativamente contraindicada, e só deve ser equacionada se existir indicação cirúrgica, como em caso de abscesso pancreático ou obstrução biliar. Mesmo nestas situações, o prolongamento da anestesia geral para a colocação de tubos de alimentação é questionável (Chan, 2009). É geralmente preferível uma nutrição pré-pancreática (antes da abertura do ducto pancreático), já que é de execução bastante mais fácil, menos invasiva e não se encontra associada a tantas complicações. Acrescenta-se ainda que, o tubo de alimentação nasoesofágico é mais fácil de colocar e manter em cães do que o tubo de alimentação nasojejunal, reduzindo também o refluxo gástrico e consequente esofagite quando comparado ao tubo de gastrotomia. Quando se consegue apenas fornecer uma pequena percentagem das necessidades calóricas diárias por via entérica, deve ser considerada suplementação parenteral, sempre preferível a parcial

(Jensen & Chan, 2014; Mansfield, 2012; Simpson, 2012; Armstrong, 2011; Mansfield, *et al.*, 2011; Steiner, 2011; Choudhary, *et al.*, 2009). Até agora não existem estudos que avaliem a eficácia da nutrição entérica ou parenteral precoce ou tardia em cães com pancreatite em que esta ocorra naturalmente. Por conseguinte, o consenso atualmente é baseado em evidências informais, extrapolação a partir de seres humanos e estudos experimentais em cães (Nelson & Couto, 2014). Apesar do argumento de que alguns animais vomitam tão frequentemente que não permite serem alimentados por via entérica, estudos recentes em cães com parvovirose mostram que os animais toleram esta forma de alimentação e apresentam taxas de recuperação mais rápidas, maiores ganhos de peso e menor permeabilidade intestinal em cães alimentados por tubo nasoesofágico, apesar do vômito grave e diarreia, em relação ao grupo submetido a nada *per os* (Simpson, 2012).

Reconhece-se então que as duas vias de alimentação, parenteral e entérica, são mais vantajosas comparativamente ao não fornecimento de suporte nutricional e, portanto, um suporte nutricional adequado, tem vindo a tornar-se uma prioridade no tratamento de pacientes com pancreatite aguda (Jensen & Chan, 2014). Embora as evidências crescentes mostrem que a alimentação entérica é preferível, ainda não é claro qual a melhor dieta a fornecer (Mansfield, 2008). James, Mansfield, Steiner, Williams e Robertson (2009), num estudo em cães saudáveis, aos quais foram fornecidas dietas com diferentes teores de gordura, afirmam que não houve diferenças significativas na adaptação pancreática mensurável. Contudo, ainda são necessários mais estudos cujo objetivo seja avaliar a importância da instituição de uma dieta com reduzido teor em gordura no manejo da pancreatite. Note-se que quando os pacientes se apresentam hiperlipidémicos são evidentes os benefícios trazidos por uma dieta deste tipo.

Armstrong (2011) recomenda uma dieta branda, de elevada digestibilidade, com reduzido teor em gordura, primeiramente em pequenas quantidades e com uma frequência elevada, e aumentando gradual e progressivamente a quantidade e diminuindo a frequência em função da resposta do paciente. Após 3 dias da resolução dos sinais clínicos, deve fazer-se a reintrodução da dieta habitual, também de forma gradual; no entanto, é recomendada a restrição do teor de gordura na alimentação dos animais que recuperaram de um episódio pancreatite. Em humanos as dietas ricas em gordura aumentam a dor e prolongam o tempo de internamento, o que com base em observações clínicas parece ser verdadeiro em cães. Uma boa escolha inicial será arroz cozido, seguido posteriormente de uma dieta veterinária com teor reduzido em gordura. Não existem evidências que as dietas normais aumentem a gravidade da doença em pacientes com pancreatite aguda pelo que as dietas de convalescença devem ser bem toleradas se administradas em pequenas quantidades e frequentemente (Armstrong, 2011).

Finalmente, a administração de probióticos e ácidos gordos ômega-3 ainda não foi completamente avaliada; embora a suplementação da alimentação destes animais com glutamina tenha vindo a destacar-se recentemente. O motivo consiste na glutamina ser o combustível respiratório preferido pelas células do organismo em rápido crescimento, como os enterócitos e linfócitos, desempenhando um papel na saúde intestinal e na função linfocítica, sendo o pâncreas, o órgão responsável pela conversão da maioria da glutamina. A privação de glutamina leva à depleção de energia celular, ao aumento da permeabilidade da barreira gastrointestinal, ao aumento do risco de translocação bacteriana, à alteração da função imunológica, juntamente com níveis reduzidos do antioxidante glutathione. Acredita-se que estas alterações celulares consistem nos principais eventos que contribuem para a disfunção orgânica e aumento da mortalidade, tendo muitos destes parâmetros mostrado melhorias com a suplementação com glutamina. Atualmente, a glutamina parentérica está a ser avaliada como um possível adjuvante na terapêutica da pancreatite canina (Jensen & Chan, 2014; Mansfield, 2012; Chan, 2009).

Antibioterapia

Nos cães, as complicações por infeções bacterianas são raras. Em humanos, embora estas sejam responsáveis por cerca de 30% das mortes, ainda não se conseguiu provar um claro benefício da utilização de antibióticos (Steiner, 2011; Mansfield, 2008). Assim, a antibioterapia em cães deve ser limitada a animais com suspeita ou infeção comprovada. A antibioterapia profilática está indicada nos casos em que o paciente se encontra em choque, pirexia, DM ou com evidência de quebra da barreira intestinal (Simpson, 2012). Ainda assim, estas complicações quando ocorrem podem ser bastante graves, pelo que a maioria dos especialistas veterinários aconselham o uso profilático de antibióticos de largo espectro, com ação sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, em animais com pancreatite grave. Já os animais com doença ligeira não requerem antibioterapia devido a muito raramente sofrerem infeção e por atualmente se pensar que através da alimentação entérica precoce, se reduz o risco de sépsis, pela da redução da translocação bacteriana (Mansfield, 2008).

As fluoroquinolonas ou sulfonamidas potenciadas têm sido utilizadas em humanos porque penetram no pâncreas e são eficazes contra a maioria das bactérias isoladas a partir dessa região. No entanto, como as sulfonamidas potenciadas são potencialmente hepatotóxicas, a sua utilização deve ser evitada se houver envolvimento hepático concomitante. Como são eficazes apenas contra bactérias aeróbias, a sua combinação com outro antibiótico com ação contra anaeróbios, como o metronidazol ou amoxicilina, pode ser necessária (Nelson & Couto, 2014). Acrescenta-se ainda que a sua implicação como potencial causa de pancreatite torna a sua administração relativamente contraindicada. O metronidazol tem a vantagem adicional de ser benéfico se houver doença inflamatória intestinal concorrente ou

SIBO secundário a *Ileus* intestinal (Steiner, 2010a; Trepanier, 2004). Outros autores sugerem o recurso a administração de ticarcilina IV, amoxicilina com ácido clavulânico como único antibiótico ou em associação com enrofloxacin, conforme a gravidade do caso clínico (Mansfield, 2012; Simpson, 2012).

Anti-inflamatórios Esteroides e Não Esteroides

Em termos de fisiopatologia faria sentido contrariar muitas das complicações sistêmicas que ocorrem na pancreatite aguda canina, nomeadamente a libertação de citocinas inflamatórias, produtos leucocitários, radicais de oxigénio, entre outros. Contudo, atualmente em Medicina Veterinária não é uma opção viável, o recurso aos fármacos que atuem neste sentido. Os corticosteroides representam o único grupo que contraria todas as vias da inflamação (Mansfield, 2008; Sun, Watanabe, Toki, & Wang, 2007). A tradicional relutância na administração de corticosteroides em cães com pancreatite, resulta da suspeita que a sua administração possa levar ao seu desenvolvimento. Embora teoricamente, qualquer fármaco possa estar na origem de um episódio de pancreatite, atualmente os corticosteroides já não são considerados de elevado risco (Mansfield, 2012). Tem vindo a ser defendido que os corticosteroides podem desempenhar um papel específico na pancreatite aguda, nomeadamente, a intensificação da apoptose e o aumento da produção de uma proteína associada a pancreatite, que confere um efeito protetor contra a inflamação do pâncreas (Zhang, Kandil, Lin, Levi, & Zenilman, 2004). Além disto, os canídeos com pancreatite aguda grave podem apresentar insuficiência adrenal associada a doença crítica, que resulta de um estado pró-trombótico prolongado e grave, e consiste na insuficiência adrenal relativa com concomitante resistência dos tecidos aos efeitos dos corticosteroides (Mansfield, 2012). Apesar desta ser uma área ainda sob investigação, atualmente não existe informação sobre o uso de corticosteroides em cães com pancreatite aguda, nem foram obtidos resultados satisfatórios em humanos afetados similarmente (Steiner, 2010a).

Ainda assim, o uso criterioso de corticosteroides tem vindo a ser cada vez mais considerado em cães com pancreatite aguda grave que não se encontrem a responder à terapêutica convencional. De uma forma geral, os corticosteroides só devem ser usados em casos de choque cardiogénico secundário. Pode também ser necessária a sua administração a animais com IBD concorrente, onde não aparentam ser prejudiciais (Mansfield, 2012).

No que respeita aos anti-inflamatórios não esteroides, praticamente todos os fármacos deste grupo testados em humanos são considerados potenciais causa de pancreatite, em que o seu efeito anti-inflamatório não é suficiente para suprimir o processo inflamatório (Steiner, 2011). Acresce ainda que estes fármacos aumentam o risco de ulceração gastroduodenal e têm o potencial de precipitar insuficiência renal em animais com hipotensão ou choque (Simpson, 2012; Steiner, 2011). Assim, o seu uso encontra-se contraindicado na maioria dos casos, particularmente nos graves. Em animais com formas mais ligeiras de pancreatite ou

em que esta já se encontre em fase de resolução, podem eventualmente já ser prescritos (Mansfield, 2012).

Outras estratégias terapêuticas

Outras estratégias estudadas em humanos incluem a administração de inibidores das proteases como a aprotinina, inibidores do fator de ativação plaquetária, dopamina, agentes antissecretórios, nomeadamente anticolinérgicos, calcitonina, glucagon e somatostatina, e ainda, selénio e lavagem peritoneal (Simpson, 2012; Steiner, 2011; Steiner, 2010a). Com exceção do selénio e dos inibidores do fator de ativação plaquetária, nenhum provou ter efeito benéfico. A eficácia do selénio, que aparentemente parece diminuir a mortalidade em cães com pancreatite, precisa de ser melhor avaliada através de mais estudos (Simpson, 2012; Steiner, 2011). A dopamina provou ser útil na prevenção da progressão doença em gatos quando administrada 12 horas antes do início da afeção contudo, este intervalo de tempo impede a sua utilização como terapêutica de rotina. Ainda assim, foi sugerido o seu emprego em intervenções cirúrgicas de cães suscetíveis a hipoperfusão pancreática durante a anestesia (Steiner, 2011). Tem também sido reportada a administração de extratos de enzimas pancreáticas por via oral em casos de humanos com pancreatite crónica com o objetivo de diminuir a dor. Contudo são menos suscetíveis de serem eficazes em canídeos, visto que estes não parecem ter um sistema de *feedback* negativo mediado por proteases (Simpson, 2012). Finalmente, alguns centros de referência estão a recorrer a oxigenioterapia hiperbárica, em cães com pancreatite grave, baseando-se em informação experimental e evidência em humanos. Este tratamento pode ser útil como adjuvante da terapêutica convencional, parecendo ter um efeito imunomodulatório, isto é, apresenta efeitos na resposta inflamatória através da diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e aumento dos níveis das citocinas anti-inflamatórias (Armstrong, 2011; Lisagors, *et al.*, 2008).

Terapêutica da Pancreatite Crónica

Os animais com pancreatite crónica podem ter episódios intermitentes de sinais gastrointestinais ligeiros como a anorexia. Estes animais podem ser tratados em casa, desde que a anorexia não seja prolongada, e que o proprietário conviva bem com esta situação (Watson, 2010).

Tal como para os doentes com pancreatite aguda, o tratamento da pancreatite crónica é sobretudo, sintomático. Os pacientes com episódios agudos exigem o mesmo tratamento intensivo que os com pancreatite aguda clássica, tendo o mesmo risco de mortalidade. A diferença para a pancreatite aguda isolada é que, se o animal recuperar do episódio agudo da doença crónica, é provável que resulte no comprometimento funcional exócrino e/ou endócrino. Nos casos mais ligeiros, o tratamento sintomático pode levar a uma grande diferença na qualidade de vida do animal. A mudança para uma dieta com baixo teor de

gordura reduz muitas vezes a dor pós-prandial e a ocorrência de episódios agudos. Os proprietários muitas vezes subestimam os efeitos de petiscos com alto teor em lípidos, o que pode precipitar uma recorrência em indivíduos suscetíveis (Nelson & Couto, 2014).

Alguns animais precisam de analgesia, de forma intermitente ou contínua. Empiricamente, o metronidazol durante um curto período de tempo parece ajudar alguns pacientes após os episódios agudos, presumivelmente porque desenvolvem sobrecrecimento bacteriano secundário, como resultado de estase intestinal no duodeno adjacente. A concentração sérica de vitamina B₁₂ deve ser medida regularmente, devendo os animais serem suplementados com cobalamina parenteral conforme o necessário (Steiner, 2010b).

O tratamento da obstrução das vias biliares extra-hepáticas associadas com a agudização da pancreatite crônica é semelhante ao mencionado para a pancreatite aguda. Em pacientes em que a doença se encontra em estadios terminal, pode-se desenvolver insuficiência exócrina e/ou endócrina. Animais com IPE e/ou DM são tratados com a administração de enzimas e insulina da forma usual, se necessário e a maioria fica surpreendentemente bem a longo prazo (Watson, 2010).

Tratamento de Obstrução do Trato Biliar Associado a Pancreatite

A maioria dos casos de obstrução biliar extra-hepática é secundária a agudização de pancreatite crônica e a sua resolução é alcançada, na maioria dos casos, com tratamento conservador. A descompressão cirúrgica, punção da vesícula biliar ou a colocação de *stent* no ducto biliar não são geralmente usados em cães (Abdallah, Krige, & Bornman, 2007). Assim, se as fezes permanecerem coloridas (não brancas ou acólicas, o que implicaria obstrução biliar completa) e a icterícia desaparecer gradualmente ao longo de 7 a 10 dias, não se encontra indicada a intervenção cirúrgica e é aconselhado o tratamento com antioxidantes e ácido ursodesoxicólico (Nelson & Couto, 2014). Existem estudos em humanos que fundamentam a utilização desta terapêutica, o que já não acontece em Medicina Veterinária, pelo que a sua utilização é empírica (Abdallah, Krige, & Bornman, 2007).

Estão descritas várias técnicas cirúrgicas para tratar a obstrução biliar extra-hepática, contudo estão invariavelmente associadas a elevadas taxas de mortalidade (Mehler, Mayhew, Drobatz, & Holt, 2004; Matthiesen & Rosin, 1986). Assim, é preferível a drenagem percutânea ecoguiada, técnica que se encontra bem descrita e que constitui um procedimento relativamente seguro. Os riscos que lhe estão associados a este procedimento consistem sobretudo na ocorrência de peritonite, no entanto se a bÍlis for estéril, esta é geralmente auto-limitante e de possível manejo. Falta, contudo, o estabelecimento de critérios estritos para a sua realização, sendo questionável por alguns

autores na maioria dos casos, visto que a obstrução é geralmente funcional, por *ileus* (Mansfield, 2012; Mansfield, 2008).

Monitorização e Prognóstico

A monitorização mínima para pacientes estáveis com pancreatite inclui a avaliação periódica dos sinais vitais e do equilíbrio hidroeletrólítico. Naqueles que apresentam alterações sistémicas, a monitorização deve ser mais agressiva, devendo também incluir além do referido, a monitorização do peso, hematócrito, plaquetas, proteínas totais, contabilização dos débitos de fluidos, glucose e estado de coagulação. A monitorização de marcadores específicos do pâncreas e a presença de sinais clínicos numa base sequencial pode ser útil na avaliação da resolução ou progressão da inflamação pancreática (Simpson, 2012). A avaliação seriada da proteína C reativa representa uma nova abordagem na monitorização destes pacientes, particularmente no que respeita à melhoria do seu estado clínico. Estudos em cães com pancreatite ou com IBD, têm revelado que a monitorização dos níveis de proteína C reativa se pode vir a tornar numa ferramenta útil e viável na prática clínica (Chan, 2009). A ecografia abdominal permite uma avaliação em termos de progressão bem como verificar a presença de complicações como abscesso pancreático ou obstrução biliar, e particularmente a PAAF ecoguiada do pâncreas, pode permitir a confirmação da presença de infecção (Simpson, 2012).

O prognóstico de cães com pancreatite depende da gravidade da doença. Pacientes com pancreatite ligeira podem apenas precisar de hospitalização durante 12 a 24 horas, para receberem de fluidoterapia IV, caso estejam a vomitar ou desidratados. Em caso de se encontrarem alerta e hidratados, podem ser tratados em ambulatório fazendo descanso pancreático (apenas fluidos PO, durante 24 horas) e analgesia, seguido de uma dieta pobre em lípidos a longo prazo (Nelson & Couto, 2014). Quando os pacientes apresentam pancreatite ligeira a moderada o prognóstico é geralmente bom. Por outro lado, o prognóstico da pancreatite grave varia de reservado a mau, e a pancreatite necrosante grave implica um prognóstico reservado a muito mau. Estes animais apresentam desequilíbrios hidroelectrolíticos graves associados a SRIS, compromisso renal e elevado risco de ocorrência de CID (Simpson, 2012; Armstrong, 2011).

Não se sabe ainda se os animais que sofreram um único episódio de pancreatite estão em risco para o desenvolvimento de pancreatite crónica ou recorrente. O prognóstico nestes casos é bastante difícil de prever e depende da gravidade de cada episódio de exacerbação da doença. Sabe-se contudo, que animais com DM, geralmente apresentam episódios graves ou recorrentes. Como na maioria dos casos a pancreatite é idiopática, existe sempre a possibilidade de ocorrerem episódios recorrentes, encontrando-se indicada para a sua prevenção a manutenção de uma dieta controlada com teor reduzido em gordura e suplementação com antioxidantes (Armstrong, 2011). Infelizmente ainda não foi encontrado

até agora um método preciso para a predição do prognóstico de cães com pancreatite espontânea, devendo o prognóstico ser avaliado numa base individual (Xenoulis & Steiner, 2013).

III. Estudo Retrospectivo

Objetivos

O presente estudo tem como objetivo principal a caracterização retrospectiva das alterações clínicas, laboratoriais e imagiológicas em cães com diagnóstico de pancreatite, bem como da sua resolução clínica. Julgou-se ainda pertinente recorrer à análise de sobrevivência com a finalidade de estimar e interpretar o tempo de recuperação dos canídeos em estudo, avaliando também a relação das variáveis exploratórias com o tempo de recuperação dos pacientes.

Material e Métodos

Os casos clínicos de pancreatite canina apresentados neste estudo foram recolhidos no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HEFMV) e na Clínica Veterinária Azevet, durante o período de 8 de Agosto de 2013 a 25 de Março de 2014. Foram recolhidos da base de dados do Hospital Escolar 9 casos entre 2011 e 2013 e da clínica, através da análise individual das fichas clínicas não informatizadas e informatizadas, 8 casos entre 2009 e 2013, perfazendo um total de 17 casos clínicos.

A partir das fichas clínicas, foram recolhidos os seguintes dados relativamente a cada animal: sexo, esterilização, raça, idade (em anos) e condição corporal ao diagnóstico, com o fim de caracterizar a amostra; potenciais fatores de risco e/ou etiológicos presentes na anamnese, que incluem história de anestesia geral, cirurgia intra-abdominal, endocrinopatia (DM, hipotiroidismo ou hiperadrenocorticismismo), hemoparasitose (erliquiose, babesiose ou leishmaniose), indiscrição alimentar, obesidade e hiperlipidémia; presença dos sinais clínicos mais comuns em pancreatite canina (dor abdominal, vômito, diarreia, hipertermia, desidratação, anorexia ou inapetência, prostração e icterícia); alterações laboratoriais no hemograma, bioquímicas (BUN e creatinina, ALT, FAS, colesterol, bilirrubina, lipase, glucose, albumina, cálcio e fósforo) e ionograma; realização de radiografia e ecografia abdominais como métodos complementares de diagnóstico e no caso da ecografia, de acompanhamento; medição de cPLI (por Spec cPLI ou teste rápido SNAP cPL); necessidade de hospitalização, número de dias até à resolução do caso clínico e o seu desfecho, nomeadamente a ocorrência de recidivas até 12 meses após o diagnóstico; e por fim, a classificação da doença (aguda ou crónica) realizada pelo clínico assistente quando disponível. Dentro dos pacientes selecionados existem casos de primeira e segunda opinião. O diagnóstico de pancreatite foi realizado através da avaliação do quadro clínico

aquando da apresentação à consulta, sobretudo com recurso à realização de ecografia abdominal e medição de cPLI. Todos os exames clínicos foram realizados sem contenção farmacológica. As ecografias abdominais foram realizadas e interpretadas por um de três clínicos experientes, dois colaboradores do HEFMV e um da Azevet, conforme a origem do caso clínico.

CrITÉRIOS de Inclusão

Os critérios de inclusão dos casos no estudo englobam o diagnóstico de pancreatite, realização do teste cPLI (Spec cPLI ou SNAP cPL) com resultado positivo e/ou a realização de ecografia abdominal sugestiva de pancreatite.

Análise Estatística

Todas as variáveis categóricas foram analisadas por métodos de estatística descritiva, apresentando-se a frequência, a percentagem e a tendência central dos casos estudados na amostra. Os resultados da estatística descritiva são apresentados como média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo ou como número ou percentagem para parâmetros quantitativos ou não paramétricos, respetivamente. Para averiguar se existe relação entre as várias variáveis do estudo foram utilizados os testes de Qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher, quando aplicável.

A análise de sobrevivência compreende um conjunto de processos estatísticos, utilizados na análise dos dados, para a qual a variável de interesse é o tempo que decorre até que um acontecimento se verifique. No caso do presente estudo, optou-se por avaliar o período de tempo de recuperação (em dias) dos pacientes desde o dia em que se apresentaram à consulta até à sua recuperação, determinada pela alta médica. Neste estudo, existem 4 casos clínicos truncados ou censurados por não terem alcançado o limite de interesse, a recuperação: dois destes canídeos por terem sido submetidos a eutanásia e outros dois por terem perecido devido à progressão da pancreatite. Optou-se por realizar esta análise pelo método produto-limite de Kaplan-Meier visto ser conhecido o tempo exato de sobrevivência e também por este ser útil quando as amostras apresentam um número reduzido. Com este método não é necessário assumir a uniformidade dos dados truncados, pois através dele assume-se que as observações censuradas têm a mesma probabilidade que as que permanecem sob observação. Pretendeu-se também verificar o impacto de vários fatores de interesse na taxa de recuperação, recorrendo à verificação visual das curvas de sobrevivência para os diferentes subgrupos de pacientes, identificados posteriormente para cada fator, e sua comparação através do teste de Log Rank. O teste de Log Rank permite comparar duas curvas, não fazendo suposições acerca da sua forma, testando a hipótese nula que a taxa de recuperação é igual nos dois subgrupos. Os métodos de análise estatística mencionados foram efetuados com o auxílio do programa IBM-SPSS v22.0.0.

Com o intuito de efetuar comparações entre os casos clínicos, alguns parâmetros foram agrupados da seguinte forma:

- Sinais clínicos de abdómen agudo: dor abdominal, vômito e diarreia;
- Sinais radiográficos indicativos de reação peritoneal: perda de detalhe no abdómen cranial; aparência de vidro moído.
- Sinais ecográficos sugestivos de pancreatite aguda: pâncreas hipocogénico, reatividade do mesentério, aumento do tamanho ou irregularidade do órgão e presença de líquido livre abdominal.
- Sinais ecográficos sugestivos de pancreatite crónica: diminuição do tamanho do órgão, ecogenicidade mista do parênquima pancreático, ecotextura nodular, sombra acústica devido a mineralização e alargamento irregular dos ductos pancreáticos.
- Intervalo de cPL: suspeito – concentrações de cPL entre 200 e 399µg/L; positivo – concentrações de cPL acima dos 400µg/L ou teste rápido SNAP cPLI lido como positivo.
- Tipo de evolução: benigna – quando o animal foi submetido a tratamento em ambulatório ou teve alta após hospitalização; maligna – quando morreu ou foi submetido a eutanásia.

Resultados

Caracterização da amostra

A amostra foi constituída por 17 cães: 10 (58,8%) machos, dos quais 1 (10%) esterilizado; e 7 (41,2%) fêmeas, em que 4 (67,1%) estavam esterilizadas (Tabela 2).

Tabela 2 – Tabulação cruzada entre género e esterilização.

Tabulação cruzada – Sexo x Esterilização					
		Esterilização		Total	
			Sim	Não	
Sexo	Macho	Freq.	1	9	10
		%	10,0%	90,0%	100,0%
	Fêmea	Freq.	4	3	7
		%	57,1%	42,9%	100,0%
Total		Freq.	5	12	17
		%	29,4%	70,6%	100,0%
Teste de Exato de Fisher: P= 0,101					

Em relação à raça dos animais foram usadas como referência as raças reconhecidas pela FCI – *Fédération Cynologique Internationale*, organização da qual o nosso país é membro e cujo representante nacional é o Clube Português de Canicultura (CPC), que adota as suas

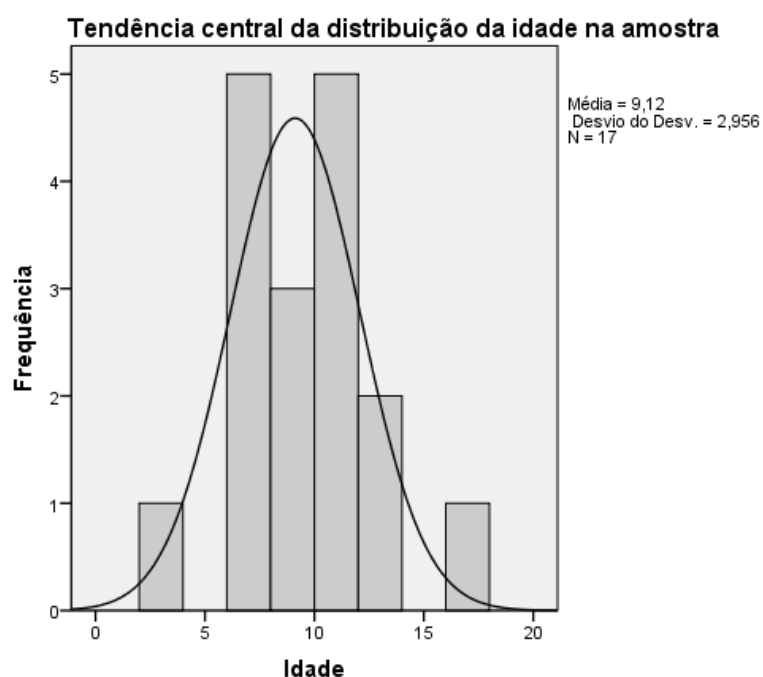
denominações. Como observado na Tabela 3, 7 cães (41,2%) não tinham raça definida, 4 (23,5%) eram caniches, 2 labradores retrievers, sendo os 4 animais restantes pertencentes a outras raças.

Tabela 3 – Distribuição das Frequências Absolutas e Relativas das Raça presentes na amostra.

	Raça		
	Frequência	% Válida	% Cumulativa
SRD	7	41,1	41,1
Caniche	4	23,5	64,6
Labrador retriever	2	11,8	76,4
Boxer	1	5,9	82,3
Fox terrier	1	5,9	88,2
Staffordshire bull terrier	1	5,9	94,1
WHWT	1	5,9	100,0
Total	17	100,0	

Relativamente à idade verificou-se que o número médio de idade dos pacientes foi de 9,12 anos (3 a 16), com um desvio padrão 2,97 e mediana de 9,0 anos (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Distribuição da Idade da Amostra.



A maioria (9;52,9%) dos canídeos encontrava-se obesa e apenas 1 (5,9%), se encontrava magro (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das frequências absoluta e relativa da condição corporal na amostra.

Condição Corporal			
	Frequência	%	% Cumulativa
Obeso	9	52,9	52,9
Normal	7	41,2	94,1
Magro	1	5,9	100,0
Total	17	100,0	

Fatores de Risco

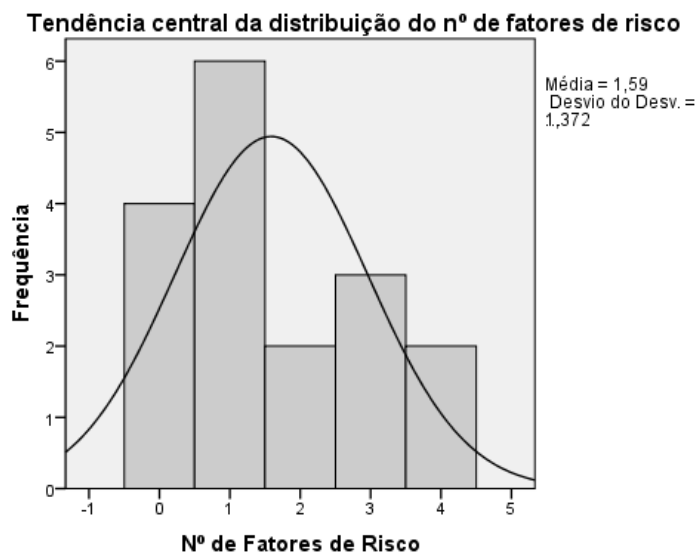
Foram encontrados potenciais fatores de risco e/ou etiológicos em 13 (76,5%) dos 17 cães. A obesidade foi o principal fator encontrado em 9 (52,9%) animais, seguido da presença de endocrinopatia concomitante em 5 (29,4%). Quatro pacientes (36,4%) foram submetidos a anestesia geral e destes, 3 (27,3%), a cirurgia intra-abdominal, tendo a pancreatite ocorrido nos 4 animais, num período inferior a 2 meses após a cirurgia. Três cães (17,6%) apresentavam hiperlipidemia e 3 (17,6%) tinham história recente de indiscrição alimentar. Finalmente, 2 animais (11,8%) tinham hemoparasitose (Tabela 5). Através do resultado do teste binomial, $p=0,049$, rejeita-se a hipótese nula da probabilidade de um cão com pancreatite apresentar pelo menos um fator de risco, ser 50%.

Tabela 5 – Frequências da presença dos fatores de risco da amostra.

Fatores de Risco	Presente		Ausente	
	Frequência	%	Frequência	%
Obesidade	9	52,9	8	47,1
Endocrinopatia	5	29,4	12	70,6
Anestesia Geral	4	23,5	13	76,5
Cirurgia intra-abdominal	3	17,6	14	82,4
Hiperlipidemia	3	17,6	14	82,4
Indiscrição Alimentar	3	17,6	14	82,4
Hemoparasitose	2	11,8	15	88,2

Quatro canídeos (23,5%) não apresentaram nenhum fator de risco, enquanto em 6 pacientes (35,3%) foi identificado um fator, em 3 (17,7%) 3 fatores, em 2 cães (11,8%) 2 e finalmente, 2 pacientes (11,8%) apresentaram quatro fatores de risco. A mediana foi de 1, com mínimo de 0 e máximo de 4 fatores identificados por animal neste estudo (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Tendência central da distribuição no número de fatores de risco.



Sinais Clínicos

Os sinais sistêmicos mais frequentemente encontrados incluem, por ordem decrescente, anorexia ou inapetência em 16 cães (94,1%), prostração em 14 (82,4%), desidratação em 6 (50,0%), mucosas pálidas em 3 (21,4%), hiperêmicas em 2 (14,3%) e, por fim, perda de peso em 2 animais (11,8%) e hipertermia em 1 (5,9%) (Tabela 6).

Tabela 6 – Frequência dos sinais clínicos sistêmicos apresentados na amostra.

Sinais Clínicos Sistêmicos					
	Sim		Não		Total
	Frequência	%	Frequência	%	N
Anorexia ou Inapetência	16	94,1	1	5,9	17
Prostração	14	82,4	3	17,6	17
Desidratação	6	50,0	6	50,0	12
Perda de Peso	2	11,8	15	88,2	17
Hipertermia	1	5,9	16	94,1	17
Icterícia	0	0,0	17	100,0	17
Mucosas	Pálidas	Rosadas	Hiperêmicas		
	3 (21,4%)	9 (64,3%)	2 (14,3%)		14

Quanto aos sinais clínicos de abdômen agudo, verificou-se que 14 (82,4%) dos pacientes apresentavam dor abdominal, 10 (58,8%) diarreia ou hematoquézia e 13 (76,5%) emese ou hematemese (Tabela 7).

Tabela 7 - Frequências dos sinais clínicos de abdômen agudo apresentados na amostra.

Sinais Clínicos de Abdômen Agudo					
	Sim		Não		Total
	Frequência	%	Frequência	%	N
Dor Abdominal	14	82,4	3	17,6	17
Emese ou hematemese	13	76,5	4	23,5	17
Diarreia ou hematoquézia	10	58,8	7	41,2	17

Acrescenta-se ainda que todos os animais apresentaram pelo menos um sinal clínico de abdômen agudo, tendo 7 (41,2%) apresentado dor abdominal, emese e diarreia, como se pode observar na Tabela 8. O número de sinais clínicos de abdômen agudo tem uma média de 2,18 e mediana de 2,00 sinais.

Tabela 8 – Distribuição do número de sinais clínicos de abdômen agudo na amostra.

Nº de Sinais Clínicos de Abdômen Agudo			
	Frequência	%	% Cumulativa
3	7	41,2	41,2
2	6	35,3	76,5
1	4	23,5	100,0
Total	17	100,0	

Relativamente à presença de sinais clínicos sistêmicos, verificou-se que a maioria dos animais (9; 52,9%) apresentou apenas 2 dos 7 sinais clínicos avaliados e, apenas 1 (5,9%) apresentou 1 dos sinais, como exposto na Tabela 9. Neste caso, o número de sinais clínicos sistêmicos apresenta uma média de 2,41 (mínimo 0 e máximo 4). A mediana neste caso corresponde também a 2,00 sinais clínicos.

Tabela 9 – Distribuição do número de sinais clínicos sistêmicos na amostra.

Nº de Sinais Clínicos Sistêmicos			
	Frequência	%	% Cumulativa
2	9	52,9	52,9
3	5	29,4	82,3
4	2	11,8	94,1
1	1	5,9	100,0
Total	17	100,0	

Análises Laboratoriais

Na amostra, foi realizado hemograma na altura do diagnóstico de pancreatite em 14 (82,4%) dos animais, e apenas hematócrito (Ht) em 2 (11,8%) dos 3 animais restantes. Assim, o Ht foi realizado em 16 (94,1%) dos canídeos, dos quais 12 (75,0%) apresentavam os seus valores dentro do intervalo de referência, 2 (12,5%) apresentavam-no diminuído e 2 (12,5%) aumentado.

Apenas 6 (40%) dos 15 animais obtiveram um resultado do leucograma sem alterações. A maioria dos animais (10; 66,7%) encontrava-se com os leucócitos dentro do intervalo de referência, enquanto 7 cães (46,7%) se apresentavam com neutrofilia e 5 (33,3%) com leucocitose. Relativamente aos linfócitos, 10 pacientes (71,4%) apresentaram os valores dentro dos limites de referência e 4 (28,6%) linfopénia. Já quanto aos monócitos, na maioria (13; 92,9%) encontravam-se dentro do intervalo de referência, e apenas 1 (7,1%) animal apresentava monocitose. Por fim, 5 (35,7%) dos pacientes encontravam-se com eosinopénia. Nenhum dos animais apresentou alterações relativamente aos basófilos. Dos pacientes que realizaram hemograma completo, 2 (13,3%) apresentavam-se com trombocitose, 1 (6,7%) com trombocitopénia e 12 (80%) com o número de plaquetas dentro dos limites de referência. A fim de facilitar a interpretação dos resultados encontra-se no anexo B, a Tabela 25.

As bioquímicas renais, BUN e creatinina, foram avaliadas em todos animais, estando a maioria dentro dos valores de referência. Seis cães (35,3%) apresentavam aumento de BUN e 5 (29,4%) aumento de creatinina. Note-se que apenas 4 animais (23,5%) se apresentavam azotémicos em relação a 10 (58,8%) que apresentaram ambos, valores abaixo do limite superior de referência, como se pode observar na Tabela 10.

Tabela 10 – Tabulação cruzada entre creatinina e BUN.

Tabulação cruzada – Creatinina x BUN					
			BUN		Total
			Normal	Aumentado	
Creatinina	Normal	Contagem	10	2	12
		%	58,8	11,8	70,6
	Aumentada	Contagem	1	4	5
		%	5,9	23,5	29,4
Total		Contagem	11	6	17
		%	64,7%	35,3%	100,0%
Teste de Exato de Fisher: P= 0.028					

Quanto às bioquímicas hepáticas, a FAS e a ALT foram avaliadas em 15 cães (88,2%), encontrando-se aumentadas em 9 (60,0%) e 4 (26,7%) animais, respetivamente. A lipase

sérica foi medida em 6 cães (35,3%), dos quais 5 (83,3%) tinham-na aumentada. Os triglicéridos estavam aumentados nos 3 canídeos em que foram avaliados, bem como o colesterol, avaliado apenas num animal. A bilirrubina não foi avaliada em nenhum dos cães neste estudo.

A albumina encontrava-se normal nos 12 (70,6%) animais em que foi avaliada. O Ca e o P foram avaliados em 3 (17,6%) e 2 (11,8%) dos canídeos, respetivamente, nos quais o Ca se encontrava dentro dos valores de referência em todos os animais e o P aumentado em ambos. Na Tabela 26 do anexo B, encontram-se sumarizadas as frequências das alterações bioquímicas encontradas no grupo de estudo.

Relativamente ao ionograma, como observado na Tabela 27 do anexo B, este foi realizado em 7 (41,2%) dos animais presentes no estudo, havendo mais 1 (5,9%) animal em que se avaliou apenas a concentração de potássio (K). Três cães (37,5%) apresentavam hipercalémia e 1 (12,5%) hipocalémia. Um (14,3%) dos animais apresentava hiperclorémia, 2 (28,6%) hipoclorémia e ainda 1 (14,3%) hiponatrémia.

Medição da Lipase Pancreática Específica canina (cPLI)

Dos 17 canídeos estudados, em 9 (52,9%) foi realizada a medição da concentração de cPLI. A grande maioria (8; 88,9%) obteve um resultado sugestivo de pancreatite, como se pode verificar na Tabela 11 abaixo.

Tabela 11 – Distribuição das frequências na avaliação da cPLI.

		cPLI		
		Freq.	% Na amostra	% Nos animais em que foi avaliada
Avaliação	Resultado positivo	8	47,1	88,9
	Resultado negativo	1	5,9	11,1
Total		9	52,9	100,0
Não avaliado		8	47,1	
Total		17	100,0	

Radiografia Abdominal

Apenas 8 cães (47,1%) dos 17 foram sujeitos à realização de radiografia abdominal aquando da apresentação à consulta. Sete (87,5%) apresentaram sinais radiográficos de reatividade peritoneal e apenas 1 (12,5%) apresentou outros sinais radiográficos (Tabela 12).

Tabela 12 – Distribuição das frequências na avaliação radiográfica dos animais presentes no estudo.

Radiografia Abdominal			
		Freq.	% Da amostra % Dos que realizaram
Realizada	Com sinais de reatividade peritoneal	7	41,2 87,5
	Com outras alterações	1	5,9 12,5
	Total	8	47,1 100,0
Não Realizada		9	52,9
Total		17	100,0

Ecografia Abdominal

Em todos os animais foi realizada pelo menos uma ecografia abdominal na altura do diagnóstico. O resultado foi sugestivo de pancreatite em 13 cães (76,5%), como se pode observar na Tabela 13 abaixo.

Tabela 13 – Resultados da Ecografia Abdominal realizada na altura do diagnóstico.

Ecografia Abdominal			
	Freq.	%	% Cumulativa
Sugestiva de pancreatite	13	76,5	76,5
Nenhuma ou outras alterações	3	17,6	94,1
Sugestiva de peritonite	1	5,9	100,0
Total	17	100,0	

Quanto às alterações ecográficas, foram sugestivas de pancreatite aguda em 8 cães (61,5%) e de crónica apenas em 5 (38,5%) (Tabela 14).

Tabela 14 – Distribuição da frequência das alterações ecográficas de pancreatite aguda e crónica.

Sinais Ecográficos Sugestivos de			
	Frequência	%	% Cumulativa
Pancreatite Aguda	8	61,5	61,5
Pancreatite Crónica	5	38,5	100,0
Total	13	100,0	

Foi ainda possível avaliar o resultado ecográfico quanto à presença sinais de inflamação local em 16 (94,1%) animais. Catorze animais (87,5%) apresentavam reatividade do mesentério, 9 (56,3%) líquido abdominal livre e sinais de inflamação intestinal, e 8 (50,0%) linfonodos reativos (Tabela 15).

Tabela 15 – Distribuição da frequência das alterações ecográficas de inflamação local.

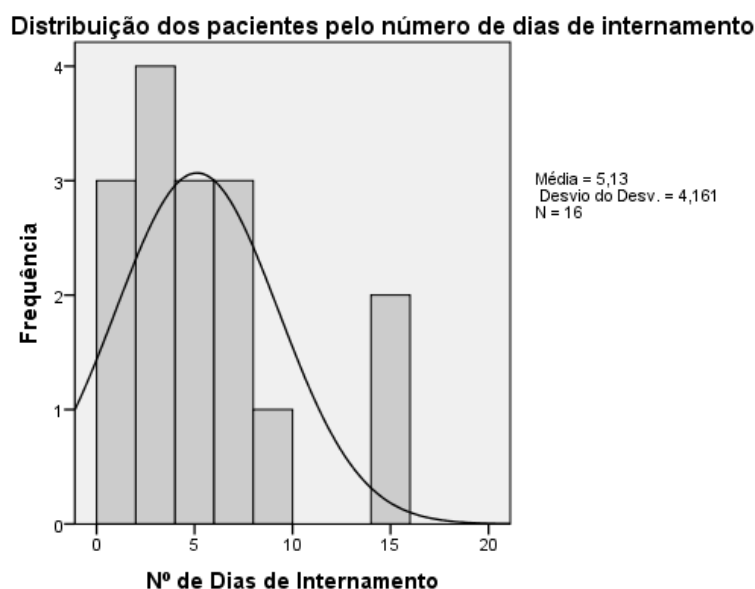
Alterações Ecográficas de Inflamação Local					
	Presente		Ausente		Total
	Frequência	%	Frequência	%	N %
Mesentério reativo	14	87,5	2	12,5	16 100
Líquido Abdominal Livre	9	56,3	7	43,8	16 100
Sinais de inflamação intestinal	9	56,3	7	43,8	16 100
Linfonodos reativos	8	50,0	8	50,0	16 100

Já no caso da ecografia de acompanhamento, na maioria dos casos teve lugar cerca de quatro semanas após o diagnóstico. Apenas foi realizada em 5 cães (29,4%) e destes, apenas 1 (5,9%) não mostrou melhoria dos sinais ecográficos em relação ao primeiro exame.

Resolução dos casos clínicos

Foi necessário recorrer à hospitalização em 16 (94,1%) animais da amostra. A média do número de dias de internamento foi 5,13 dias, com desvio padrão 4,161; tendo os números, mínimo e máximo de dias, sido 1 e 14, respetivamente. A mediana foi 4 dias. Dos animais internados, a maioria (9; 56,3%) permaneceu hospitalizada durante um período igual ou inferior a 4 dias. Destes, 3 (18,8%) permaneceram apenas um dia, 2 (12,5%) dois dias, 2 (12,5%) três dias e, por fim, 2 (12,5%) quatro dias, como observável no Gráfico 4.

Gráfico 4 – Distribuição dos pacientes pelo número de dias de internamento.



Treze cães (76,5%) tiveram uma evolução benigna, ou seja, tiveram nota de alta; enquanto 4 (23,5%) tiveram uma evolução maligna, tendo 2 (11,8%) sido submetidos a eutanásia. Dos 13 (76,5%) animais que sobreviveram, 4 (30,8%) voltaram a apresentar-se à consulta num período de 12 meses, com uma recidiva da doença. Não foi possível obter informação sobre

o estado de saúde de 1 (7,7%) dos animais, no período que sucedeu o episódio de pancreatite, como se pode observar na Tabela 16. Por fim, foi feita a distinção clínica entre pancreatite aguda e crônica em 14 (82,4%) dos 17 casos. Destes, 8 (57,1%) foram identificados como tendo a forma aguda e 6 (42,9%) como tendo a forma crônica da doença.

Tabela 16 – Distribuição das frequências da ocorrência de recidivas dos animais presentes no estudo.

		Recidivas			
		Freq.	% Na amostra	% Dos sobreviventes	% Cumulativa
Sobreviventes	Sujeitos a recidiva	4	23,5	30,8	30,8
	Não sujeitos a recidiva	7	41,2	53,8	84,6
	Informação não disponível	2	11,8	15,4	100,0
	Total	13	76,5	100,0	
Mortos		4	23,5		
Total		17	100,0		

Associação entre parâmetros

Através da aplicação do teste de qui-quadrado de Pearson e do teste exato de Fisher quando aplicável, encontrou-se associação (dependência) entre a ocorrência de recidiva e a presença de hiperlipidemia ($p=0,008$). Como se pode observar na Tabela 17, os 3 pacientes com hiperlipidemia tiveram uma recidiva, enquanto dos restantes 8, apenas 1 teve uma recidiva. Embora não tenham sido obtidos resultados significativos, todos os canídeos com aumento dos valores da ALT e nenhum com os valores de FAS dentro dos de referência, se apresentaram com recidiva, respetivamente.

Tabela 17 - Tabulação cruzada da ocorrência de recidivas *a posteriori* com a presença de hiperlipidemia, com a ALT e a FAS.

Tabulação cruzada				
		Recidivas		Total
		Sim	Não	
Hiperlipidemia	Sim	3 (27,3%)	0 (0,0%)	3 (16,7%)
	Não	1 (9,1%)	7 (63,6%)	8 (83,3%)
Total		4 (36,4%)	7 (63,6%)	11 (100%)
ALT	Normal	2 (16,7%)	8 (66,7%)	10 (83,3%)
	Aumentada	2 (16,7%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)
Total		4 (33,3%)	8 (66,7%)	12 (100%)
FAS	Normal	0 (0,0%)	5 (41,7%)	5 (41,7%)
	Aumentada	4 (33,3%)	3 (25,0%)	7 (58,3%)
Total		4 (33,3%)	8 (66,7%)	12 (100%)

Avaliação da Taxa de Recuperação

Através do conhecimento do tempo de hospitalização (em dias) foi possível realizar a análise de sobrevivência para avaliar o tempo de recuperação dos pacientes em estudo. O período de recuperação teve início com a hospitalização, coincidente com a altura do diagnóstico de pancreatite, e termo com a nota de alta do paciente, o evento que determina a sua recuperação. Dos 17 casos clínicos, 4 foram truncados por não terem atingido a recuperação, devido a terem perecido. De uma forma geral, metade dos animais recuperou ao final de 5 dias de hospitalização (IC 95%; 2,7 – 7,4) (Tabela 18 e Tabela 19), sendo que 25% recuperou após 3 dias e 75% após 7 (Gráfico 5).

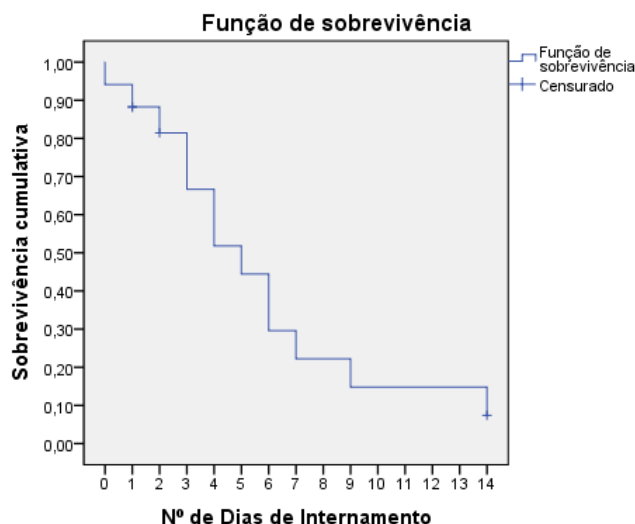
Tabela 18 - Medianas para o tempo de recuperação.

Medianas para tempo de sobrevivência					
Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		N Total	N eventos
		Limite inferior	Limite superior		
5,000	1,200	2,648	7,352	17	13

Tabela 19 - Tabela de Sobrevivência relativa ao tempo de recuperação clínica dos pacientes.

Tabela de sobrevivência						
Nº dias de Hospitalização	Resolução Clínica	Proporção cumulativa em função ao tempo		N de eventos cumulativos	N de casos restantes	
		Estimativa	Erro Padrão			
1	0,0	Alta	0,941	0,057	1	16
2	1,0	Alta	0,882	0,078	2	15
3	1,0	Óbito	.	.	2	14
4	1,0	Óbito	.	.	2	13
5	2,0	Alta	0,814	0,097	3	12
6	2,0	Eutanásia	.	.	3	11
7	3,0	Alta	.	.	4	10
8	3,0	Alta	0,666	0,124	5	9
9	4,0	Alta	.	.	6	8
10	4,0	Alta	0,518	0,133	7	7
11	5,0	Alta	0,444	0,133	8	6
12	6,0	Alta	.	.	9	5
13	6,0	Alta	0,296	0,123	10	4
14	7,0	Alta	0,222	0,113	11	3
15	9,0	Alta	0,148	0,096	12	2
16	14,0	Alta	0,074	0,071	13	1
17	14,0	Eutanásia	.	.	13	0

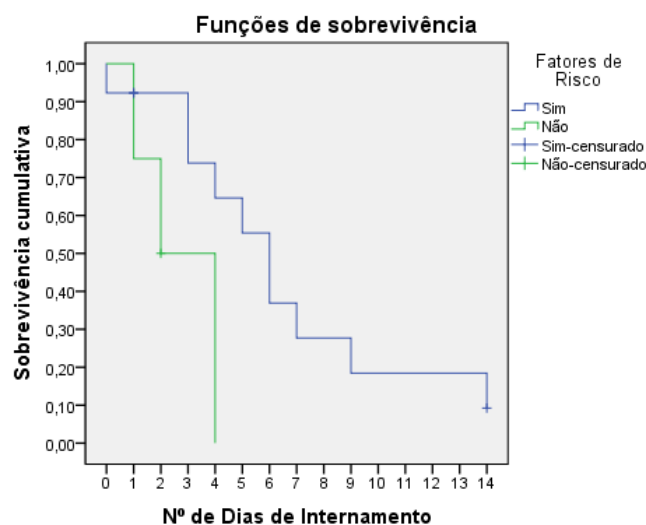
Gráfico 5 - Taxa de Recuperação dos pacientes em estudo.



A relação das variáveis com o tempo de recuperação dos canídeos em estudo foi avaliada através da comparação das respectivas funções de sobrevivência, com o auxílio do teste Log Rank. As diferenças no tempo de recuperação em função do estado de esterilização, género e origem dos pacientes não foram consideradas significativas, como se pode observar nos gráficos 8, 9 e 10 e nas Tabelas 28 e 34 do anexo B.

Os canídeos em que foi identificado pelo menos um potencial fator de risco e/ou etiológico apresentaram uma mediana de 6,0 dias de hospitalização (IC 95%; 4,5 - 7,6), o que é bastante superior comparativamente àqueles em que não foi identificado nenhum fator, com uma mediana de 2,0 dias (IC 95%; 0,04 - 3,96) (Gráfico 6 e na Tabela 29, anexo B). Esta diferença foi considerada significativa ($p=0,043$) (Tabela 34).

Gráfico 6 - Taxa de recuperação em função da identificação de fatores de risco na história pregressa.



Já na avaliação da relação de cada um dos 7 potenciais fatores de risco com o tempo de recuperação dos pacientes, apenas no caso da presença de hemoparasitose concomitante

foi observada diferença significativa ($p=0,017$), como se pode observar na Tabela 34 do anexo B. Contudo, foram apenas dois (um deles truncado), os canídeos que se apresentaram com hemoparasitose, tendo uma mediana de 14,0 dias de hospitalização, contra uma mediana de 4,0 dias (IC 95%; 2,4 - 5,6) (Tabela 34 e Gráfico 10 a Gráfico 16, anexo B).

Relativamente à presença de sinais clínicos, verificou-se diferença significativa no tempo de recuperação entre os canídeos que se apresentaram à consulta com anorexia e/ou inapetência ($p=0,009$) e perda de peso ($p=0,017$), com medianas de 5,0 (IC 95%; 2,7 - 7,3) e 14,0 dias de hospitalização, respetivamente, em relação aos que não apresentaram estes sinais, obtendo medianas de 1,0 e 4,0 dias (IC 95%; 2,4 - 5,6) (Tabelas 30 e 34; Gráficos 17 e 22, anexo B). Note-se que apenas 2 animais se encontravam com perda de peso (1 dos casos truncado) e, apenas 1, não apresentava anorexia ou inapetência. Os resultados obtidos relativamente aos restantes sinais clínicos avaliados, não foram considerados significativos, pelo que não se pode excluir que as diferenças obtidas no tempo de recuperação dos pacientes em função de cada um dos sinais clínicos, sejam devido ao acaso (Tabela 34 e Gráfico 19 a 24 do anexo B).

Os pacientes que obtiveram o leucograma sem alterações apresentaram um tempo de recuperação mais curto, com mediana de 3,0 dias de hospitalização (IC 95%; 1,9 - 4,1) do que os que apresentaram alterações no leucograma, com mediana de 6,0 dias de hospitalização (IC 95%; 3,7 - 8,3). Relativamente aos diferentes tipos celulares, de uma forma geral, o tempo de recuperação foi mais prolongado nos casos dos pacientes que apresentaram o parâmetro avaliado alterado, exceto no que respeita aos linfócitos, como se pode observar na Tabela 31 do anexo B. No caso das bioquímicas sanguíneas, o aumento do seu valor sérico também é refletido numa recuperação mais prolongada, como se pode observar na Tabela 32 do anexo B, em que as únicas exceções são a creatinina e a ALT (Gráfico 25 a Gráfico 31 e Gráfico 38, anexo B). Os resultados obtidos para cada parâmetro laboratorial, conforme disposto na Tabela 34 do anexo B, não foram considerados estatisticamente significativos.

O tempo de recuperação dos pacientes foi avaliado também em função da presença de líquido abdominal livre, com mediana de 5,0 dias de hospitalização (IC 95%; 2,6 - 7,4), superior ao tempo de recuperação dos canídeos que não apresentavam este sinal ecográfico, com mediana de 3,0 dias (IC 95%; 0,4 - 5,6). Similarmente, o mesmo aconteceu nos pacientes com pancreatite aguda, com mediana de 6,0 dias (IC 95%; 1,8 - 10,2) relativamente aos com pancreatite crónica, com mediana de 3,0 dias (IC 95%; 0,06 - 5,9), como pode ser observado na Tabela 33 e nos Gráfico 40 e Gráfico 39, do anexo B. Apesar destes resultados, a significância obtida foi superior a 0,05, pelo que não se pode excluir o acaso como origem destas diferenças (Tabela 34, anexo B).

Discussão

Este estudo teve como objetivo a caracterização da apresentação clínica dos canídeos com pancreatite, avaliação do seu tempo de recuperação e identificação de indicadores de prognóstico.

Optou-se por não realizar a segregação dos animais com doença crónica dos com doença aguda, uma vez que os estudos anteriores apoiam a teoria da necrose-fibrose da pancreatite crónica, que fundamenta que as lesões irreversíveis no pâncreas podem ser provocadas por episódios repetidos de pancreatite aguda (Witt, Apte, Keim, & Wilson, 2007), bem como pela semelhança da apresentação clínica das formas aguda e crónica, nomeadamente, no que respeita à predisposição rática e aos sinais clínicos (Bostrom, *et al*, 2013; Cook, Breitschwerdt, Levine, Bunch, & Linn, 1993; Hess, *et al*, 1998).

A apresentação clínica dos canídeos estudados, de uma forma geral, foi concordante com estudos anteriores, tendo ocorrido em cães sobretudo de meia-idade a velhos, com uma média de idade de 9,12 anos (Bostrom, *et al*, 2013; Armstrong, 2011; Watson, 2010; Charles, 2007; Hess, *et al*, 1998). A maioria relativa dos animais não tinha raça definida, seguida de caniches e labradores retrievers, sendo os quatro animais restantes, pertencentes a outras raças (3 do grupo dos terriers e 1 boxer). Estudos anteriores mencionam a predisposição de schnauzers miniatura e terriers (Bishop, *et al*, 2010; Pápa, *et al*, 2011), e o risco acrescido de outras como, cocker spaniel, caniche, boxer, cavalier king charles e collies, (Pápa, *et al*, 2011; Watson, 2010; Charles, 2007; Watson, *et al*, 2007). A maior representabilidade dos cães sem raça definida pode ser explicada pela popularidade das raças, nos diferentes países onde foram realizados os estudos. Das seis raças representadas neste estudo, apenas os labradores não se encontram identificados como potencialmente predispostos para pancreatite. Contudo, esta raça encontra-se bastante representada nos estudos supracitados, talvez pela sua tendência a serem obesos e para indiscrição alimentar, que coincide com a história pregressa do labrador presente neste estudo. A maioria dos animais encontrava-se obesa e embora, ainda não esteja estabelecida uma relação causal entre a obesidade e a pancreatite, estas encontram-se frequentemente associadas (Lem, *et al*, 2009; Hess, *et al*, 1999; Hess, *et al*, 1998).

Todos os sinais clínicos que ocorrem na forma aguda de pancreatite podem também ocorrer na forma crónica, o que torna a sua diferenciação clínica muito difícil, sendo que não existe nenhum sinal, ou combinação de sinais clínicos, considerados patognomónicos na pancreatite canina (Bostrom, *et al*, 2013; Xenoulis & Steiner, 2013). Os sinais clínicos mais frequentes neste estudo incluíram anorexia ou inapetência, prostração, dor abdominal, emése ou hematemése, desidratação e diarreia ou hematoquézia, bastante semelhante ao descrito por outros autores (Bostrom, *et al*, 2013; Steiner, 2010b; Watson, *et al*, 2010; Hess, *et al*, 1998). A dor abdominal destacou-se pela sua percentagem mais elevada em relação

ao descrito por outros autores (Twedt, 2012; Lem, *et al*, 2009; Pápa, *et al.*, 2011; Hess, *et al*, 1998), o que parece traduzir o aumento da sensibilização dos Médicos Veterinários para a importância da detecção de dor nos seus pacientes e apoia a suspeita levantada em estudos anteriores, de que a percentagem elevada de cães em que esta não foi identificada possa dever-se ao seu não reconhecimento e não à sua ausência (Steiner, 2010a).

Todos os cães em estudo apresentaram pelo menos um potencial fator de risco e/ou etiológico dos 7 identificados na anamnese. Os mais frequentes neste estudo foram obesidade, endocrinopatia concomitante e o paciente ter sido sujeito a anestesia geral, o que está conforme os estudos existentes, que referem a sua implicação na etiologia da doença, apesar de na maioria dos casos esta associação não se encontrar provada (Xenoulis & Steiner, 2013; Lem *et al*, 2009; Charles, 2007; Hess, *et al*, 1999). É ainda relevante referir, que um dos canídeos presentes neste estudo, que não apresentou nenhum dos fatores de risco avaliados, nem pertence a nenhuma das raças predispostas ou que apresentam risco aumentado para a ocorrência de pancreatite, apresentou-se à consulta 3 dias após ter sido sujeito ao reforço anual da vacina Hexadog®. Este curto período de tempo pode justificar a investigação da vacinação como potencial fator de risco para esta doença, já que a vacinação tem sido reportada em pacientes humanos como potencial causa de pancreatite (Shlomovitz, *et al.*, 2007; Haviv, Sharkia, Galun, & Safadi, 2000). Estes resultados apoiam o conceito crescente de a pancreatite ter etiologia multifatorial, com uma componente genética e fatores desencadeantes (Nelson & Couto, 2014).

A importância do painel analítico geral traduz-se pela informação que disponibiliza sobre o estado geral do paciente e pela sua influência, na escolha da terapêutica e no prognóstico (Nelson & Couto, 2014). Neste estudo, tanto no caso do hemograma como das bioquímicas, a maioria dos animais tinha os parâmetros dentro dos valores de referência. As alterações clínico-patológicas mais frequentemente observadas foram neutrofilia, eosinopenia, linfopenia, aumentos da lipase, das enzimas hepáticas, colesterol, glucose, azotemia e hipercalcemia. Estes resultados estão de acordo com outros estudos em cães com pancreatite aguda (Hess, *et al*, 1998) e crónica (Watson, *et al*, 2010). O facto de a maioria dos cães não apresentar alterações nas análises laboratoriais sugere que muitos dos casos correspondem a episódios agudos ligeiros ou a pancreatite crónica, o que muitas vezes conduz ao subdiagnóstico da doença, justificando a importância de uma avaliação clínico-patológica cuidada (Steiner, 2010a). Destaca-se a lipase sérica, que se revelou sugestiva de pancreatite em 5 dos 6 cães em que foi avaliada, tendo sido considerada útil para o seu diagnóstico, apesar da sua baixa sensibilidade. Particularmente nos casos em que exista contenção de custos, a sua avaliação pode ser bastante útil na orientação do plano de diagnóstico porque, apesar de não haver consistência no seu aumento em todos os casos,

uma actividade baixa desta enzima praticamente exclui o seu diagnóstico (Mansfield, 2012; Armstrong, 2011; Strombeck, *et al*, 1981).

Dos 9 animais em que a cPLI foi avaliada, apenas 1 cão obteve um resultado negativo. Este cão apresentou-se com um quadro clínico ligeiro, apenas com vômito, diarreia e desidratação e com aumentos só na ALT, FAS e PT's. Contudo, tinha sinais de reatividade peritoneal no exame radiológico, ecografia sugestiva de pancreatite crónica e ecografia de acompanhamento sem melhoria dos sinais ecográficos, não tendo sido possível obter informações sobre a ocorrência de recidivas. De facto, este animal pode não ter tido pancreatite, no entanto, também pode tratar-se de um falso negativo, visto os testes de diagnóstico apresentarem uma sensibilidade mais diminuída aquando de doença crónica (Watson, *et al*, 2007). Ainda assim, nenhum dos animais foi submetido a PAAF ou biópsia pancreática, pelo que em nenhum foi obtido o diagnóstico definitivo de pancreatite.

A percentagem de animais com alterações radiográficas obtida foi superior aos estudos anteriores (Hess, *et al*, 1998; Schaer, 1979), o que pode ser explicado pela evolução tecnológica desta ferramenta de diagnóstico.

A ecografia abdominal foi sugestiva de pancreatite em 13 dos 17 casos, tendo sido possível obter a classificação ecográfica de pancreatite aguda em 8 animais e de crónica em 4. Apenas num animal, não foi possível classificar o tipo de pancreatite. Estes resultados apoiam a elevada importância do grau de experiência do operador, e sugerem que pelo menos alguns destes casos correspondam a uma agudização da doença crónica, apesar de não ter sido realizada nenhuma análise histopatológica que o confirme (Mansfield, 2012; Steiner, 2010a; Hecht & Henry, 2007). No casos da pancreatite crónica, o diagnóstico não invasivo torna-se mais difícil, uma vez que os testes clínico-patológicos e os meios de diagnóstico imagiológicos apresentam uma sensibilidade inferior do que para a doença aguda, o que se pode revelar problemático considerando a atual relevância clínica desta forma da doença (Watson, *et al*, 2010; Watson, *et al.*, 2007). Assim, o exame ecográfico, sendo o exame de escolha para a abordagem do diagnóstico de pancreatite em cães, tem uma importância acrescida devido a poder conduzir à classificação da forma da doença, como descrito por alguns autores, o que permite um manejo terapêutico mais adequado e um prognóstico mais correcto, tendo sempre presente que a experiência do operador constitui um fator a ter em consideração (Xenoulis & Steiner, 2013; Mansfield, 2012). A utilização de um sistema de classificação de lesões pancreáticas exócrinas será útil na evolução da classificação da pancreatite, podendo levar ao desenvolvimento de estudos multicêntricos no cão e noutras espécies (Newman, *et al*, 2006). Os estudos realizados neste sentido têm tentado correlacionar a classificação histopatológica com a gravidade do quadro clínico ou com a estratificação em termos de risco de mortalidade (Newman, *et al*, 2006; Ruaux & Atwell, 1998), contudo, possivelmente seria mais fácil aplicar um esquema

de classificação baseado em sinais ecográficos. É ainda necessária mais investigação para avaliar esta possibilidade, talvez correlacionando as alterações histopatológicas com as ecográficas.

A associação comprovada ($p=0,008$) entre a presença de hiperlipidémia com a ocorrência de recidiva de pancreatite prende-se com o facto de a sua presença poder preceder e potenciar o episódio de pancreatite e persistir após a sua resolução, sendo imperativa a sua correção com uma dieta adequada, para evitar um novo episódio da doença (Xenoulis & Steiner, 2010).

Até à data da realização deste estudo não foram realizados estudos com o propósito de avaliar a taxa de recuperação de cães com pancreatite. Verificou-se que metade dos animais recuperou ao final de 5 dias de internamento, sendo que ao final de 7 dias 75% tinham tido alta. Comprovou-se que a identificação de potenciais fatores de risco ou etiológicos ($p=0,043$) na história pregressa dos pacientes esteve associada a um período de recuperação bastante mais demorado, pelo que sempre e logo que possível, estes devem ser eliminados ou controlados. Tendo o período de hospitalização, neste estudo, sido cerca de 3 vezes superior ao dos animais que não apresentaram nenhum fator de risco, estes resultados permitem realizar um prognóstico mais correto, e também, uma forma de atuação do Médico Veterinário mais adequada a cada caso de acordo com o fator identificado, o que pode conduzir a uma recuperação mais rápida. A avaliação discriminada de cada um dos 7 fatores identificados sugere que a sua presença se reflete num tempo de hospitalização prolongado, exceto para a hiperlipidémia e cirurgia intra-abdominal. Esta associação, apenas foi possível provar no caso de hemoparasitose ($p=0,017$), muito provavelmente devido ao tamanho reduzido da amostra. Seria interessante a realização de um estudo com um número de casos que permitisse avaliar a influência de cada um destes fatores na recuperação de cães com pancreatite. Como muitos dos animais apresentavam mais do que um, não foi possível estudar o seu impacto na recuperação, nem verificar se diferentes fatores estão associados a tempos de recuperação distintos.

Neste estudo comprovou-se também que a apresentação à consulta com anorexia e/ou inapetência ($p=0,009$) e/ou com perda de peso ($p=0,017$), estão associadas a um período de hospitalização mais prolongado. Estes resultados são explicados pelo facto de a pancreatite ser uma doença altamente catabólica, podendo o próprio TGI contribuir para o estado inflamatório sistémico durante o episódio, particularmente nos casos de anorexia, visto que ocorre atrofia dos enterócitos e aumento da permeabilidade intestinal (Mansfield, 2012). Por fim, embora não tenham sido considerados estatisticamente significados, os resultados deste estudo parecem indicar que os pacientes classificados com a forma aguda da doença necessitam de um período de recuperação maior, o que provavelmente está relacionado com a maior morbilidade desta forma de pancreatite canina.

Uma das dificuldades encontradas na realização deste estudo prende-se com a falta de uniformização da informação clínica, em grande parte, devido ao elevado número de clínicos que trabalham no hospital de onde foram recolhidos cerca de metade dos casos. Particularmente, a falta de uniformização na escala usada para a classificação da condição corporal dos animais estudados, levou a que apenas fosse possível classificá-la em baixa, normal ou alta. Não tendo sido possível também, avaliar a amostra quanto à frequência de desidratação de forma precisa, quer pela falta de informação a esse respeito quer por não estarem disponíveis os dados clínicos necessários à sua inferência. Além dos animais serem de diferentes proveniências no que respeita à origem do caso clínico, acrescenta-se ainda que a avaliação laboratorial foi realizada por diferentes laboratórios, o que levou a dificuldades na realização de uma análise estatística válida das análises laboratoriais em termos de alterações nos valores absolutos, tendo sido possível a sua avaliação apenas de forma qualitativa. Existem ainda problemas metodológicos relativamente à análise de sobrevivência, nomeadamente os fatores controlados na análise, pelo menos parcialmente, como por exemplo, a mortalidade por outras causas que pode ser controlada utilizando-se a sobrevida corrigida e/ou a sobrevida relativa; e os fatores que dependem da validade dos dados, particularmente, a definição da doença e a sua evolução, a sensibilidade e a especificidade do registo dos dados e a qualidade do seguimento.

Conclusão

Este estudo acrescenta informação à caracterização da pancreatite canina, apoiando os estudos anteriores que sugerem que esta é uma doença de etiologia multifatorial, caracterizada por uma apresentação clínica inespecífica e diagnóstico difícil. É evidente que os Médicos Veterinários encaram atualmente, um problema de diferenciação de pacientes no que respeita à pancreatite canina e, que, a predição de gravidade da pancreatite constitui uma componente de elevada importância do diagnóstico, permitindo prever a probabilidade da ocorrência de morbilidade e complicações, mas também ajudando a determinar o plano terapêutico ideal antes que o paciente entre numa fase crítica. Infelizmente, em Medicina Veterinária ainda são necessários mais estudos nesse sentido para que se venham a estabelecer e a aceitar sistemas de classificação para pancreatite. De notar que teriam uma maior praticabilidade clínica caso tivessem origem em dados imagiológicos em vez de histopatológicos. A informação obtida, através da avaliação do tempo de recuperação dos pacientes, sugere que uma abordagem terapêutica orientada para correção da presença de fatores de risco pode diminuir significativamente o seu tempo de hospitalização, bem como a correção da hiperlipidémia também a longo prazo, diminuindo a probabilidade de ocorrência de recidivas.

IV. Bibliografia

- Abdallah, A. A., Krige, E. J., & Bornman, P. C. (2007). Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis. *HPB*, 9, 421-428.
- Anderson, J., Cornell, K. K., Parnel, K. N., & Salisbury, S. K. (2008). Pancreatic abscess in 36 dogs: a retrospective analysis of prognostic indicators. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 44(4), 171-179.
- Armstrong, J. P. (2011). Canine Pancreatitis: Diagnosis and Management. *Western Veterinary Conference*, (pp. 1-5).
- Bassi, D., Kollias, N., Fernandez-del Castillo, C., Foitzik, T., Warshaw, A. L., & Rattner, D. W. (1994). Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. *J Am Coll Surg*, 179(3), 257-263.
- Bishop, M. A., Xenoulis, P. G., Levinski, M. D., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2008). Relationship Between Mutations of the Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor Gene and Pancreatitis in Miniature Schnauzers and Dogs of Other Breeds. *ACVIM*.
- Bishop, M. A., Xenoulis, P. G., Levinski, M. D., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2010). Identification of variants of the SPINK1 gene and their association with pancreatitis in Miniature Schnauzers. *Am J Vet Res*, 71(5), 527-533.
- Bjorneby, J. M., & Kari, S. (2002). Cytology of the pancreas. *Veterinary Clinical North America Small Animal Practice*, 32(6), 1293-1312.
- Bostrom, B. M., Xenoulis, P. G., Newman, S. J., Pool, R. R., Fosgate, G. T., & Steiner, J. M. (2013). Chronic pancreatitis in dogs: A retrospective study of clinical clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases. *The Veterinary Journal*, 195, 73-79.
- Carley, S. C., Robertson, J. E., Newman, S. J., Kutchmarick, D., Relford, R., Woosley, K., et al. (2011). Specificity of a canine pancreas-specific lipase assay for diagnosing pancreatitis in dogs without clinical or histologic evidence of the disease. *American Journal of Veterinary Research*, 72, 302-307.
- Carrasco, L., de Lara, F. C., Martin, E., Hervás, J., Molleda, J. M., Gómez-Villamandos, J. C., et al. (1997). Acute haemorrhagic pancreatitis associated with canine visceral leishmaniasis. *Vet Rec*, 141(20), 519-521.
- Chan, D. L. (2009). Nutrition and Pancreatitis: Changing Paradigms. *International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium*, (p. 4).

- Charles, J. (2007). Pancreas. In *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals* (5^a ed., pp. 389 – 423). Edinburgh: Saunders Elsevier.
- Choudhary, A., Puli, S., Ibdah, J., & Bechtold, M. (2009). Nasogastric tube feeding in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Proceedings of Digestive Diseases Week*, (p. 1512).
- Cook, A. K., Breitschwerdt, E. B., Levine, J. K., Bunch, S. E., & Linn, L. O. (1993). Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985–1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(5), 673–679.
- Cordner, A. P., Armstrong, P. J., Newman, S. J., Novo, R., Sharkey, L. C., & Jessen, C. (2010). Effect of pancreatic tissue sampling on serum pancreatic enzyme levels in clinically healthy dogs. *J Vet Diagn Invest*, 22, 702-707.
- Dibartola, S. P., & Bateman, S. (2012). Introduction to fluid therapy. In S. P. Dibartola, *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice* (4^a ed., pp. 331-350). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Etemad, B., & Whitcomb, D. C. (2001). Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments. *American Gastroenterological Association*, 120, 682-707.
- Fass, J., Bares, R., Hermsdorf, V., & Schumpelick, V. (1995). Effects of intravenous ketamine on gastrointestinal motility in the dog. *Intensive Care Medicine*, 21(7), 584-589.
- Furrow, E., Armstrong, P. J., & Patterson, E. E. (2012). High prevalence of the c.74A>C SPINK1 variant in miniature and standard. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), 1295-1299.
- Gaisano, H. Y., & Gorelick, F. S. (2009). New Insights Into the Mechanisms of Pancreatitis. *Gastroenterology*, 136, 2040-2044.
- Gaskill, C. L., & Cribb, A. E. (2000). Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J*, 41(7), 555-558.
- Guija de Arespacochaga, A., Hittmair, K. M., & Schwendenwein, I. (2006). Comparison of Lipase Activity in Peritoneal Fluid of Dogs with Different Pathologies – A Complementary Diagnostic Tool in Acute Pancreatitis? *Journal of Veterinary Medicine Association*, 119-122.

- Hartwig, W., Kolvenbach, M., Hackert, T., Fortunato, F., Schneider, L., Büchler, M. W., et al. (2007). Enterokinase induces severe necrosis and rapid mortality in cerulein pancreatitis: characterization of a novel noninvasive rat model of necrohemorrhagic pancreatitis. *Surgery*, 42(3), 327-336.
- Haviv, Y. S., Sharkia, M., Galun, E., & Safadi, R. (2000). Pancreatitis following hepatitis A vaccination. *Eur J Med Res*, 23(5), 229-230.
- Haworth, M. D., Hosgood, G., Swindells, K. L., & Mansfield, C. S. (2014). Diagnostic accuracy of the SNAP and Spec canine pancreatic lipase tests for pancreatitis in dogs presenting with clinical signs of acute abdominal disease. *Journal of Veterinary Emergency Critical Care*, 24(2), 35-43.
- Hecht, S., & Henry, G. (2007). Sonographic Evaluation of the Normal and Abnormal Pancreas. *Clinical Techniques Small Animal Practice*, 115-121.
- Heilmann, R. M., & Steiner, J. M. (2013). Pancreas. In M. J. Washabau, *Canine and Feline Gastroenterology*. Missouri: Elsevier Saunders.
- Herman, B. A., Brawer, R. S., Murtaugh, R. J., & Hackner, S. G. (2005). Therapeutic percutaneous ultrasound-guided cholecystocentesis in three dogs with extrahepatic biliary obstruction and pancreatitis. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 227(11), 1782-1786.
- Hess, R. S., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., Shofer, F. S., & Washabau, R. J. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 213(5), 665-670.
- Hess, R. S., Kass, P. H., Shofer, F. S., Van Winkle, T. J., & Washabau, R. J. (1999). Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 214(1), 46-51.
- James, F. E., Mansfield, C. S., Steiner, J. M., Williams, D. A., & Robertson, I. D. (2009). Pancreatic response in healthy dogs fed diets of various fat compositions. *American Journal of Veterinary Research*, 614 - 418.
- Jensen, K. B., & Chan, D. L. (2014). Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)*, 24(3), 240-250.
- Kim, H. W., Oh, Y., Choi, J., Kim, D., & Youn, H. (2014). Use of Laparoscopy for diagnosing experimentally induced acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Science*, 1-5.

- Kook, P. H., Baloi, P., Ruetten, M., Pantchev, N., Reusch, C. E., & Kircher, P. (2012). Feasibility and safety of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 513-517.
- Kukanich, B., & Papich, M. G. (2009). Opioid Analgesic Drugs. In J. E. Riviere, & M. G. Papich, *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (pp. 301-329). Iowa, USA: Willey-Blackwell.
- Lassen, E. D. (2004). Laboratory evaluation of the exocrine pancreas. In A. M. Thrall, *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry* (pp. 377-385). Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lem, K. Y., Fosgate, G. T., Norby, B., & Steiner, J. M. (2009). Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 233(9), 1425-1431.
- Lisagors, I. L., Sondore, A., Pupelis, G., Jaunalk, I., Pavars, M., & Arons, M. (2008). Impact of hyperbaric oxygen therapy on the clinical course of acute pancreatitis and systemic inflammation response syndrome. *Anesteziol Reanimatol*(4), 34-38.
- Mansfield, C. S. (2008). Acute Pancreatitis in the Dog: Current Approach to Management. *WSAVA World Congress Proceeding*, (pp. 1-3).
- Mansfield, C. S. (2012). Acute Pancreatitis in Dogs: Advances in Understanding, Diagnostics, and Treatment. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27, 123-132.
- Mansfield, C. S., & Jones, B. R. (2000). Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Aust Veterinary Journal*, 78(6), 416-422.
- Mansfield, C. S., Anderson, G. A., & O'Hara, A. J. (2012). Association between canine pancreatic-specific lipase and histologic exocrine pancreatic inflammation in dogs: assessing specificity. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 24(2), 312-319.
- Mansfield, C. S., James, F. E., & Robertson, I. D. (2008). Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *JAVMA*, 233(6), 936-944.
- Mansfield, C. S., James, F. E., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., Robertson, I. D., & Hosgood, G. (2011). A Pilot Study to Assess Tolerability of Early Enteral Nutrition via Esophagostomy Tube Feeding in Dogs with Severe Acute Pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 419-425.

- Mansfield, C. S., Watson, P. D., & Jones, B. R. (2011). Specificity and sensitivity of serum canine pancreatic elastase-1 concentration in the diagnosis of pancreatitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23, 691-697.
- Marolf, A. J., Kraft, S. L., Dunphy, T. R., & Twedt, D. C. (2013). Magnetic resonance (MR) imaging and MR cholangiopancreatography findings in cats with cholangitis and pancreatitis. *Journal of Feline Medical Surgery*, 15(4), 285-294.
- Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., et al. (2014). WSAVA Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. *Journal of Small Animal Practice*, 46-47.
- Matthiesen, D. T., & Rosin, E. (1986). Common bile duct obstruction secondary to chronic fibrosing pancreatitis: treatment by use of cholecystoduodenostomy in the dog. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 1443-1446.
- McCord, K., Morley, P., Armstrong, J., Simpson, K., Rishniw, M., Forman, M., et al. (2012). A Multi-Institutional Study Evaluating the Diagnostic Utility of the Spec cPL(TM) and SNAP cPL(TM) in Clinical Acute Pancreatitis in 84 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 888-896.
- Mehler, S. J., Mayhew, P. D., Drobatz, K. J., & Holt, D. E. (2004). Variables associated with outcome in dogs undergoing extrahepatic biliary surgery: 60 cases (1988-2002). *Veterinary Surgery*, 644-649.
- Mikszewski, J. S., Saunders, H. M., & Hess, R. S. (2003). Zinc-associated acute pancreatitis in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 44(4), 177-180.
- Möhr, A. J., Lobetti, R. G., & van der Lugt, J. J. (2000). Acute pancreatitis: a newly recognised potential complication of canine babesiosis. *J S Afr Vet Assoc.*, 71(4), 232-239.
- Moriello, K. A., Bowen, D., & Meyer, D. J. (1987). Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisone. *Journal of American Veterinary Association*, 191(6), 695-698.
- Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2014). *Small Animal Internal Medicine* (5^a ed.). Missouri: Elsevier Mosby.
- Newman, S. J., Steiner, J. M., Woosley, K., Williams, D. A., & Barton, L. (2006). Histologic assessment and grading of the exocrine pancreas in the dog. *J Vet Diagn Invest*, 18(1), 115-118.

- Newman, S., Steiner, J., Woosley, K., Barton, L., Ruaux, C., & Williams, D. (2004). Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(4), 488-493.
- Pápa, K., Máthé, Á., Tóth, Z. A., Sterczer, Á., Psáder, R., Hetey, C., et al. (2011). Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *Acta Veterinaria Hungarica*, 59(1), 37-52.
- Ramsey, I. (Ed.). (2011). *BSAVA Small Animal Formulary* (7^a ed.). Gloucester: BSAVA.
- Ruaux, C. G., & Atwell, R. B. (1998). A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis. *Aust Vet J*, 76(12), 804-808.
- Schaer, M. (1979). A clinicopathologic survey of acute pancreatitis in 30 dogs and 5 cats. *Journal of American Animal Hospital Association*, 681.
- Schaer, M. (2013). Surgical Indications for Acute Pancreatitis in the Dog and Cat. *ATLANTIC COAST VETERINARY CONFERENCE*, (pp. 1-5).
- Schleis, S. E., Rizzo, S. A., Phillips, J. C., & LeBlanc, A. K. (2011). Asparaginase-associated pancreatitis in a dog. *Can Vet J*, 1009-1012.
- Shlomovitz, E., Davies, W., Cairns, E., Brintnell, W. C., Goldszmidt, M., & Dresser, G. K. (2007). Severe necrotizing pancreatitis following combined hepatitis A and B vaccination. *CMAJ*, 239-242.
- Simpson, K. W. (2009). Pancreatitis in the Dog. *Western Veterinary Conference*, (pp. 1-8).
- Simpson, K. W. (2012). An Update on Pancreatitis in Dogs and Cats. *Western Veterinary Conference*, (pp. 1-9).
- Smith, S. A., & Biller, D. S. (1998). Resolution of a pancreatic pseudocyst in a dog following percutaneous ultrasonographic-guided drainage. *Journal of American Animal Hospital Association*, 34(6), 515-522.
- Spillman, T., Korrell, J., & Wittker, A. (2002). Serum canine pancreatic elastase and canine C-reactive protein for the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 635.
- Spillmann, T., Happonen, I., Sankari, S., Wittker, A., Kähkönen, T., & Westermarck, E. (2004). Evaluation of serum values of pancreatic enzymes after endoscopic retrograde pancreatography in dogs. *American Journal of Vet Res*, 65(5), 616-619.

- Steiner, J. M. (2010a). Canine Pancreatic Disease. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7^a ed., Vol. II, pp. 1296-1301). St. Louis: Elsevier.
- Steiner, J. M. (2010b). How I Diagnose/How I Treat--Chronic Pancreatitis in Dogs. *WSAVA Congress Proceedings*, (pp. 1-2).
- Steiner, J. M. (2011). Therapy of acute pancreatitis in dogs. *Tierärztl Prax*, 39, 368-373.
- Steiner, J. M., Newman, S., Xenoulis, P., Woosley, K., Suchodolski, J., Williams, D., et al. (2008). Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Vet Ther*, 9(4), 263-273.
- Strombeck, D. R., Farver, T., & Kaneko, J. J. (1981). Serum amylase and lipase activities in the diagnosis of pancreatitis in dogs. *Am J Vet Res*, 42(11), 1966-1970.
- Sun, W., Watanabe, Y., Toki, A., & Wang, Z. Q. (2007). Beneficial effects of hydrocortisone in induced acute pancreatitis of rats. *Chinese Medical Journal (Engl)*, 1757–1761.
- Trepanier, L. A. (2004). Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacologic Therap.*, 27(3), 129-138.
- Twedt, D. C. (2012). Pancreatitis in the Dog. *Western Veterinary Conference*, (pp. 1-6).
- Watson, P. (2010). Chronic Pancreatitis in the Dog: A New Disease Entity? *British Small Animal Veterinary Congress* (pp. 1-3). BSAVA.
- Watson, P. J., Archer, J., Roulois, A. J., Scase, T. J., & Herrtage, M. E. (2010). Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Veterinary Record*, 167(5), 968-976.
- Watson, P. J., Roulois, A. J., Scase, T., Johnson, P. E., Thompson, H., & Herrtage, M. E. (2007). Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48, 609-618.
- Watson, P. J., Roulois, A., Scase, T., Holloway, A., & Herrtage, M. E. (2011). Characterization of Chronic Pancreatitis in English Cocker Spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 797-804.
- Weatherton, L. K., & Streeter, E. M. (2009). Evaluation of fresh frozen plasma administration in dogs with pancreatitis: 77 cases (1995–2005). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(6), 617-622.
- Willard, M. (2010). Pancreatitis in Dogs. *Atlantic Coast Veterinary Conference*, (pp. 1-4).

- Witt, H., Apte, M. V., Keim, V., & Wilson, J. S. (2007). Chronic pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 132, 1557-1573.
- Xenoulis , P. G., Levinski, M. D., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2011). Serum triglyceride concentrations in Miniature Schnauzers with and without a history of probable pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(1), 20-25.
- Xenoulis, P. G., & Steiner, J. M. (2010). Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Veterinary Journal*, 12-21.
- Xenoulis, P. G., & Steiner, J. M. (2013). Necrosis and Inflammation: Canine. In M. J. Washabau, *Canine and Feline Gastroenterology*. Missouri: Elsevier Saunders.
- Xenoulis, P. G., Suchodolski, J. S., Ruaux, C. G., & Steiner, J. M. (2010). Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in miniature schnauzers. *Journal of American Animal Hospital Association*, 46(4), 229-234.
- Zhang, H., Kandil, E., Lin, Y. Y., Levi, G., & Zenilman, M. E. (2004). Targeted inhibition of gene expression of pancreatitis-associated proteins exacerbates the severity of acute pancreatitis in rats. *Scand J Gastroenterol*, 870-881.

V. Anexos

Anexo A – Tabelas sumário complementares à revisão bibliográfica

Tabela 20 – Alterações Clínico-patológicas em Cães com Pancreatite Aguda (Adaptado de Hess, Saunders, Van Winkle, Shofer, & Washabau, 1998).

Parâmetro	Alterações	Causa e Significado
Hematócrito	Aumentado em ≈20% e diminuído em ≈20% dos casos.	Aumentado quando há desidratação; diminuído por anemia por doença crónica ou ulceração GI.
Neutrófilos	Aumentado em 55-60% dos casos.	Resposta inflamatória; pode ser indicador de prognóstico negativo.
Plaquetas	Diminuição comum em casos graves (59%)	Diminuição devida à presença de proteases circulantes ± CID.
Ureia ± Creatinina	Aumentadas em 55-65% dos casos.	Geralmente, azotémia pré-renal por desidratação e hipotensão (U>C), implica fluidoterapia agressiva. Frequentemente IR por sépsis e complexos imunes.
Glucose	Aumentada em 30-88% e diminuído em até 40%	Aumentada por diminuição da insulina e aumento do glucagon, cortisol e catecolaminas; cerca de 50% normaliza; diminuição por Sépsis e anorexia.
Enzimas Hepatocelulares (ALT e AST)	Aumentada em 61% dos casos.	Necrose hepática e vacuolização por sépsis, efeitos locais das enzimas pancreáticas.
Enzimas Colestáticas (FAS e GGT)	Aumentada em 79% dos casos.	Obstrução biliar provocada por agudização de pancreatite crónica ± colangite concorrente; FAS aumentada por corticosteroides.
Bilirrubina	Aumentadas em 53%	Semelhante à GGT
Colesterol	Aumentadas em 48-80% dos casos.	Pode ser por colestase; pouco claro se causa ou efeito; frequentemente provocado por doença concorrente ou predisponente.
Triglicéridos	Frequentemente aumentados	Pouco claro se causa ou efeito; frequentemente provocado por doença concorrente ou predisponente.
Albumina	Aumentada em 39-50%, diminuída em 17%	Aumento por desidratação; diminuição por perda entérica, má nutrição, doença hepática concorrente, ou perda renal.
Potássio	Diminuído em 20%	Vómito, perda renal com fluidoterapia + diminuição do consumo e libertação de aldosterona por hipovolémia. Contribui para atonia GI.
Sódio	Pode estar aumentado (12%), diminuído	Aumento por desidratação; Diminuição devido ao vômito.

Parâmetro	Alterações	Causa e Significado
	(33%) ou normal	
Cloro	Diminuído em 81%	Perda GI por vômito.
Cálcio	Aumento em $\approx 9\%$ e diminuído em $\approx 3\%$	É mais provável que o aumento seja causa que consequência; diminuição por saponificação da gordura peri-pancreática (não provado) e liberação de glucagon, estimulação de calcitonina em alguns. Sem valor de prognóstico.
Fosfatos	Aumentado frequentemente (55%)	Aumento geralmente por reduzida excreção renal secundária a comprometimento renal.

Tabela 21 – Considerações gerais sobre a terapêutica da pancreatite canina (Adaptado de Mansfield C. S., 2012 e Nelson & Couto, 2014).

Fluidoterapia	<ul style="list-style-type: none"> de acordo como o estado hidroeletrólítico do paciente.
Analgesia	<ul style="list-style-type: none"> Antagonista dos recetores NK1. Opióide (evitar morfina). +/- Lidocaína/quetamina se refratária.
Nutrição	<ul style="list-style-type: none"> Não exceder 3 dias de jejum. Iniciar alimentação pré-gástrica com <15% de teor em gordura na MS.
Antieméticos	<ul style="list-style-type: none"> Antagonista dos recetores NK1 + ondansetron ou dolasetron se ineficaz.
Opcional	<ul style="list-style-type: none"> Inibidores da bomba de prótons se melena, hematoquézia ou hematêmese. Antibiótico IV se pirexia + neutrofilia com desvio à esquerda + evidência de quebra da barreira intestinal ou infecção confirmada. Ranitidina ou cisapride se fraca motilidade intestinal.
Monitorização	<ul style="list-style-type: none"> Reavaliar triglicéridos e colesterol em 1 a 2 semanas. Fornecer dieta com teor reduzido em gordura durante 4 a 6 semanas, a não ser que a hiperlipidemia persista.

Tabela 22 – Analgésicos utilizados na Pancreatite Canina (Adaptado de Nelson & Couto, 2014).

Analgésico	Indicações e Precauções	Dose e Via	Observações
Buprenorfina	Geralmente útil em animais hospitalizados	0.005-0.02 mg/kg IV, SC, IM, q6-12h	
Butorfanol		0,2-0,4 mg/kg, IV, IM ou SC q2-4h	
Meperidina	Só em animais hospitalizados.	5 – 10 mg/kg SC ou IM, q2h	Não administrar IV.
Morfina	Vômito é comum; Útil em dor grave aguda.	0,1-0,5mg/kg SC, IM ou IV, 0,1mg/kg/h CRI	Pode ser dado IV lento. Estimulação do esfíncter de Oddi.
Metadona	Pouca náusea ou vômito.	0,1-0,25 mg/kg IV, IM ou SC, q4-6h	Pode provocar disforia. Mais vantajosa que a morfina.
Hidromorfona		0,05 mg/kg IV q4h; 0,1-0,4mg/kg IM	Pode provocar disforia.
Oximorfona		0,1 – 0,2mg/kg IM ou SC, q1-3h	
Fentanilo adesivo	Dor grave.	2 - 4 µg/kg/h	Demora 24 horas a surtir efeito e dura 72.
Tramadol	Útil para o uso de fármacos por via oral em casa para dor leve a moderada.	2 - 5 mg/kg q8-12h	Não deve ser usado na fase aguda quando o fator depressor do miocárdio pode ser libertado, diminui a contractilidade cardíaca.
Infusão Quetamina	Dor refratária grave em paciente hospitalizado.	2 µg/kg/min	Pode produzir disforia a taxas de infusão mais elevadas.
Infusão Lidocaína	Analgésico excelente para animais hospitalizados.	1 mg/kg bólus IV, seguido de 20 µg/kg/min CRI	
Acetominofeno	AINE mais indicado na pancreatite humana; negligenciado em cães.	10 mg/kg PO, IV, q12h	Não temos os mesmos efeitos deletérios sobre TGI e rins como outros AINE's. Não deve ser utilizado se existir doença hepática concorrente.

Analgésico	Indicações e Precauções	Dose e Via	Observações
Carprofeno e outros AINE's	Principalmente para uso doméstico; usado com muito cuidado por causa de efeitos potenciais no intestino e renal na pancreatite.	Carprofeno: 4 mg/kg SC, IV ou PO, q24h, mantendo a 2mg/kg q12h	Eficácia subestimada da inibição do rácio COX 1:2 de 65. Não usar na doença aguda ou na presença de hiperadrenocorticismo concomitante ou tratamento com corticosteroides

Tabela 23 – Doses dos fármacos antieméticos mais utilizados na pancreatite canina (adaptado de Armstrong, 2011).

Doses dos Fármacos Antieméticos Mais Utilizados na Pancreatite Canina	
	Dose
Metoclopramida	1 – 2 mg/kg, IV lento, SID
Maropitant	1 mg/kg, SC, SID
Ondastron	0,1 – 1,0 mg/kg, PO ou IV, q12-24h
Dolastron	0,5 – 1,0 mg/kg, PO ou IV, q12-24h

Tabela 24 – Doses dos protetores gástricos mais utilizados na pancreatite canina (Adaptado de (Ramsey, 2011)).

Doses dos Protetores Gástricos Mais Utilizados na Pancreatite Canina	
Dose	Observações
Antagonistas dos Recetores H₂	
Famotidina 0,5-1.0 mg/kg PO, SC, IM ou IV q12-24h	Mais potente e menos efeitos secundários que a cimetidina.
Ranitidina 2 mg/kg, SC, IV lento ou PO, q8-12h	Mais potente que a cimetidina. Efeito pró-cinético.
Cimetidina 5-10 mg/kg, PO, IV ou IM, q8h	Efeitos pró-cinéticos mínimos.
Inibidores da Bomba de H⁺	
Omeprazole 0,5 – 1,5 mg/kg, PO ou IV, q24h	Dez vezes mais potente que a cimetidina e maior duração de ação.

Anexo B – Tabelas complementares ao estudo retrospectivo

Tabela 25 – Distribuição das Frequências e significância dos parâmetros do Hemograma.

Hemograma								
Parâmetro	Aumentado		Normal		Diminuído		Significância	
	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%	N	P=
Eritrócitos	-	-	10	71,4	4	28,6	14	0,180 ^{b)}
Ht	2	12,5	12	75,0	2	12,5	16	0,002 ^{a)}
Hb	3	20,0	10	66,7	2	13,3	15	0,022 ^{a)}
VCM	1	7,1	13	92,9	-	-	14	0,002 ^{b)}
HCM	3	21,4	11	78,6	-	-	14	0,057 ^{b)}
CHCM	2	13,3	13	86,7	-	-	15	0,007 ^{b)}
Leucócitos	5	33,3	10	66,7	-	-	15	0,302 ^{b)}
Linfócitos	-	-	10	71,4	4	28,6	14	0,180 ^{b)}
Neutrófilos	7	46,7	8	53,3	0	0,0	15	1,000 ^{b)}
Monócitos	1	7,1	13	92,9	-	-	14	0,002 ^{b)}
Eosinófilos	-	-	9	64,3	5	35,7	14	0,424 ^{b)}
Basófilos	-	-	14	100,0	-	-	14	-
Plaquetas	2	13,3	12	80,0	1	6,7	15	0,001 ^{a)}

a) Resultado obtido através do teste de hipótese qui-quadrado de Pearson.

b) Resultado obtido através do teste Binomial de uma amostra.

Tabela 26 – Distribuição das Frequências e significância dos parâmetros das Análises Bioquímicas.

Bioquímicas Sanguíneas									
Parâmetro	Aumentado		Normal		Diminuído		Total		Sig. ^{a)}
	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%	N	%	P=
FAS	9	60,0	6	40,0	-	-	15	100	0,607
BUN	6	35,3	11	64,7	-	-	17	100	0,332
Glucose	6	40,0	9	60,0	-	-	15	100	0,607
Creatinina	5	29,4	12	70,6	-	-	17	100	0,143
Lipase	5	83,3	1	16,7	-	-	6	100	0,219
ALT	4	26,7	11	73,3	-	-	15	100	0,118
Proteínas Totais	3	50,0	3	50,0	-	-	6	100	1,000
Triglicéridos	3	100,0	-	-	-	-	3	100	-
P	2	100,0	-	-	-	-	2	100	-
Colesterol	1	100,0	-	-	-	-	1	100	-
Albumina	-	-	12	100,0	-	-	12	100	-
Ca	-	-	3	100,0	-	-	3	100	-

a) Valor obtido através da aplicação do teste binomial de uma amostra.

Tabela 27 – Distribuição das Frequências e significância dos parâmetros do Ionograma.

Ionograma									
Parâmetro	Aumentado		Normal		Diminuído		Total		Sig.
	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%	N	%	P=
Potássio	3	37,5	4	50,0	1	12,5	8	100	0,417 ^{a)}
Cloro	1	14,3	4	57,1	2	28,6	7	100	0,368 ^{a)}
Sódio	-	-	6	85,7	1	14,3	7	100	0,125 ^{b)}

a) Resultado obtido através do teste de hipótese qui-quadrado de Pearson.

b) Resultado obtido através do teste Binomial de uma amostra.

Tabela 28 - Medianas da taxa de recuperação em função da origem do caso clínico, sexo do paciente e esterilização.

Medianas para tempo de sobrevivência							
		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		N Total	N Eventos
				Limite inferior	Limite superior		
Esterilização	Sim	4,000	2,000	0,080	7,920	5	4
	Não	5,000	1,484	2,091	7,909	12	9
Origem	A	5,000	1,309	2,434	7,566	8	6
	B	4,000	3,047	0,000	9,973	9	7
Sexo	Macho	5,000	1,476	2,108	7,892	10	8
	Fêmea	4,000	1,047	1,949	6,051	7	5

Tabela 29 - Medianas da taxa de recuperação em função da presença de potenciais fatores de risco e de cada um dos fatores identificados nos pacientes em estudo.

Medianas para tempo de sobrevivência							
		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		N Total	N Eventos
				Limite inferior	Limite superior		
Fatores de risco	Sim	6,000	0,791	4,450	7,550	13	10
	Não	2,000	1,000	0,040	3,960	4	3
Anestesia Geral	Sim	7,000	2,449	2,199	11,801	4	3
	Não	4,000	1,582	0,899	7,101	13	10
Cirurgia Intra-abdominal	Sim	4,000	.	.	.	3	2
	Não	5,000	1,657	1,751	8,249	14	11
Endocrinopatia	Sim	6,000	2,540	1,022	10,978	5	4
	Não	4,000	0,758	2,514	5,486	12	9

Medianas para tempo de sobrevivência							
		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		N Total	N Eventos
				Limite inferior	Limite superior		
Hemoparasitose	Sim	14,000	.	.	.	2	1
	Não	4,000	0,822	2,388	5,612	15	12
Hiperlipidémia	Sim	4,000	0,816	2,400	5,600	3	3
	Não	5,000	1,044	2,955	7,045	14	10
Indiscrição Alimentar	Sim	6,000	0,000	.	.	3	3
	Não	4,000	0,769	2,492	5,508	14	10
Obesidade	Sim	6,000	0,812	4,408	7,592	9	7
	Não	4,000	1,098	1,849	6,151	8	6

Tabela 30 - Medianas das taxas de recuperação em função da presença dos diferentes sinais clínicos identificados nos pacientes do presente estudo.

Medianas para tempo de sobrevivência							
		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		N	N
				Limite inferior	Limite superior	Total	Eventos
Anorexia / Inapetência	Sim	5,000	1,175	2,696	7,304	16	12
	Não	1,000	.	.	.	1	1
Desidratação	Sim	6,000	1,673	2,720	9,280	6	4
	Não	3,000	1,225	0,600	5,400	6	6
Diarreia	Sim	5,000	1,347	2,360	7,640	10	7
	Não	6,000	2,276	1,539	10,461	7	6
Dor Abdominal	Sim	5,000	1,072	2,898	7,102	14	10
	Não	3,000	1,633	0,000	6,201	3	3
Hipertermia	Sim	3,000	.	.	.	1	1
	Não	5,000	1,154	2,739	7,261	16	12
Perda de Peso	Sim	14,000	.	.	.	2	1
	Não	4,000	,822	2,388	5,612	15	12
Prostração	Sim	5,000	1,128	2,788	7,212	14	11
	Não	14,000	0,000	.	.	3	2
Vômito	Sim	6,000	0,956	4,126	7,874	13	9
	Não	2,000	1,500	0,000	4,940	4	4

Tabela 31 - Medianas das taxas de recuperação em função da presença de alterações no hemograma identificadas nos pacientes do presente estudo.

Medianas para tempo de sobrevivência							
		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		N Total	N Eventos
				Limite inferior	Limite superior		
Leucograma sem alterações	Sim	3,000	0,577	1,868	4,132	6	6
	Não	6,000	1,179	3,690	8,310	9	6
Eosinófilos	Eosinopénia	6,000	0,894	4,247	7,753	5	5
	Normal	4,000	0,891	2,254	5,746	9	7
Leucócitos	Normal	3,000	0,947	1,143	4,857	10	9
	Leucocitose	6,000	0,866	4,303	7,697	5	3
Linfócitos	Linfopénia	4,000	2,000	0,080	7,920	4	4
	Normal	4,000	2,908	0,000	9,700	10	8
Monócitos	Normal	4,000	0,837	2,360	5,640	13	11
	Monocitose	6,000	.	.	.	1	1
Neutrófilos	Normal	3,000	0,685	1,658	4,342	8	8
	Neutrofilia	6,000	1,095	3,853	8,147	7	4
Plaquetas	Trombocitopénia	3,000	.	.	.	1	1
	Normal	4,000	1,603	0,858	7,142	12	10
	Trombocitose	6,000	.	.	.	2	1

Tabela 32 - Medianas das taxas de recuperação em função da presença de alterações bioquímicas identificadas nos pacientes do presente estudo.

Medianas para tempo de sobrevivência							
		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		N Total	N Eventos
				Limite inferior	Limite superior		
ALT	Normal	5,000	1,539	1,984	8,016	11	10
	Aumentada	4,000	2,291	0,000	8,491	4	3
Creatinina	Normal	5,000	1,093	2,857	7,143	12	11
	Aumentada	4,000	2,966	0,000	9,814	5	2
BUN	Normal	4,000	1,016	2,008	5,992	11	10
	Aumentado	6,000	0,866	4,303	7,697	6	3

Medianas para tempo de sobrevivência							
		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		N Total	N Eventos
				Limite inferior	Limite superior		
FAS	Normal	3,000	1,065	0,913	5,087	6	5
	Aumentado	5,000	0,904	3,228	6,772	9	8
Glucose	Normoglicemia	3,000	,668	1,690	4,310	9	8
	Hiperglicemia	5,000	1,000	3,040	6,960	6	4
Lipase	Normal	3,000	.	.	.	1	1
	Sugestivo	5,000	1,095	2,853	7,147	5	4
Proteínas	Normais	2,000	.	.	.	3	1
Totais	Aumentados	4,000	2,449	0,000	8,801	3	3

Tabela 33 - Medianas das taxas de recuperação em função da presença de líquido abdominal livre, da ocorrência a posteriori de recidivas e da classificação realizada pelo clínico assistente, nos pacientes do presente estudo.

Medianas para tempo de sobrevivência							
		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		N Total	N Eventos
				Limite inferior	Limite superior		
Classificação de Pancreatite	Aguda	7,000	1,707	3,654	10,346	8	5
	Crônica	4,000	1,065	1,913	6,087	6	5
Líquido Abdominal Livre	Sim	5,000	1,225	2,600	7,400	9	5
	Não	3,000	1,309	0,434	5,566	7	7

Tabela 34 - Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para as diferentes variáveis.

Comparações globais: Log Rank (Mantel-Cox)			
	Qui-quadrado	df	Significância
Origem	0,135	1	0,713
Sexo	0,165	1	0,684
Esterilização	0,130	1	0,719
Presença de Fatores de Risco	4,078	1	0,043
Anestesia Geral	0,219	1	0,639
Cirurgia Intra-abdominal	0,085	1	0,771
Endocrinopatia	0,011	1	0,918
Hemoparasitose	5,678	1	0,017
Hiperlipidemia	1,321	1	0,921
Indiscrição Alimentar	0,005	1	0,942
Obesidade	0,746	1	0,388
Anorexia / Inapetência	6,775	1	0,009
Desidratação	0,055	1	0,815
Diarreia	0,069	1	0,792
Dor Abdominal	0,978	1	0,323
Hipertermia	1,152	1	0,283
Perda de Peso	5,678	1	0,017
Prostração	0,132	1	0,716
Vômito	0,738	1	0,390
Leucograma sem alterações	0,829	1	0,363
Eosinófilos	0,164	1	0,685
Leucócitos	1,405	1	0,236
Linfócitos	0,871	1	0,351
Monócitos	0,000	1	0,986
Neutrófilos	2,761	1	0,097
Plaquetas	0,923	2	0,630
ALT	0,340	1	0,560
BUN	1,760	1	0,185
Creatinina	0,608	1	0,436
FAS	0,291	1	0,590
Glucose	1,994	1	0,158
Lipase	2,000	1	0,157
Proteínas Totais	0,059	1	0,808
Diagnóstico clínico	0,900	1	0,343
Líquido Abdominal Livre	1,653	1	0,199

Gráfico 7 - Taxas de recuperação em função da esterilização.

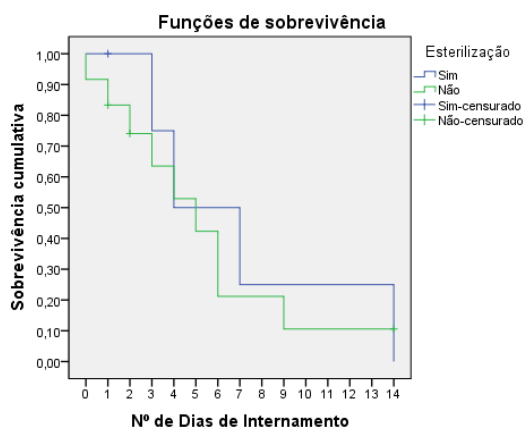


Gráfico 8 - Taxas de recuperação em função da origem do caso clínico.

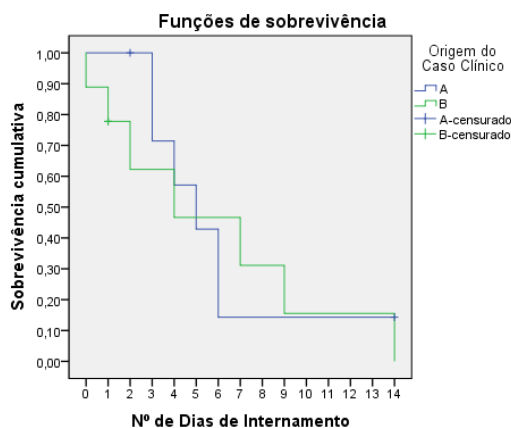


Gráfico 9 - Taxas de recuperação em função do género do paciente.

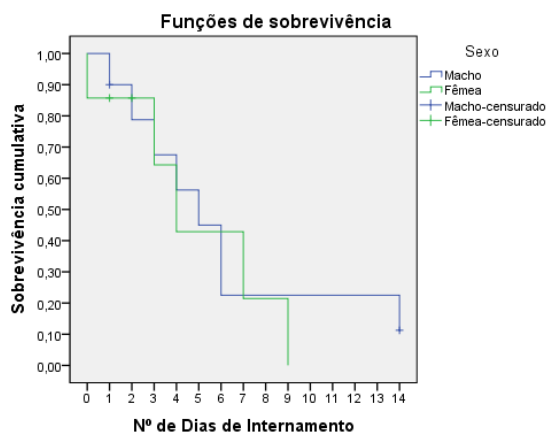


Gráfico 10 - Taxas de recuperação em função do paciente ter sido submetido a anestesia geral.

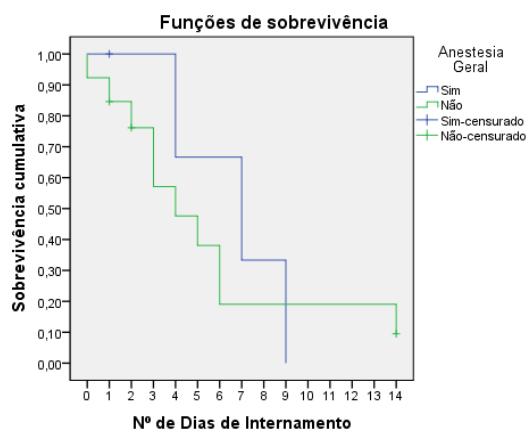


Gráfico 11 - Taxas de recuperação em função do paciente ter sido submetido a cirurgia intra-abdominal.

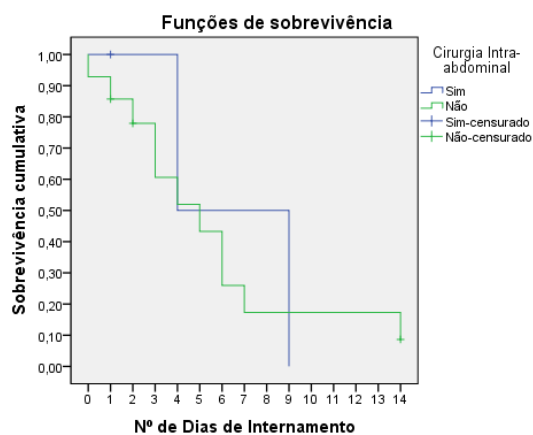


Gráfico 12 - Taxas de recuperação em função da presença de endocrinopatia concomitante.

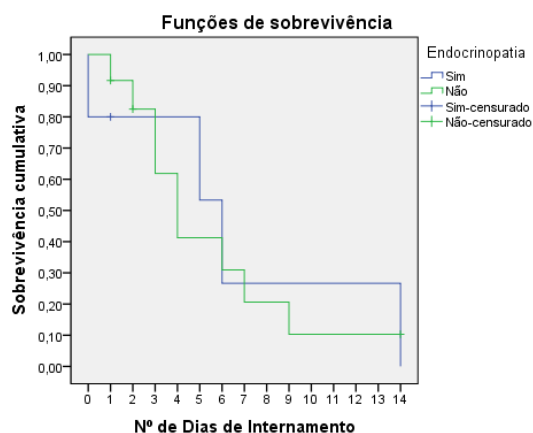


Gráfico 13 - Taxas de recuperação em função da presença de hemoparasitose concomitante.

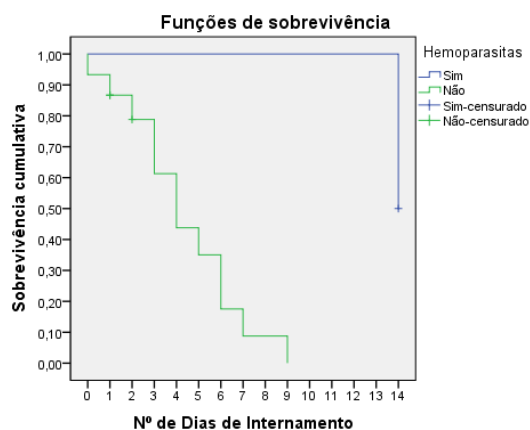


Gráfico 16 - Taxas de recuperação em função da presença de obesidade.

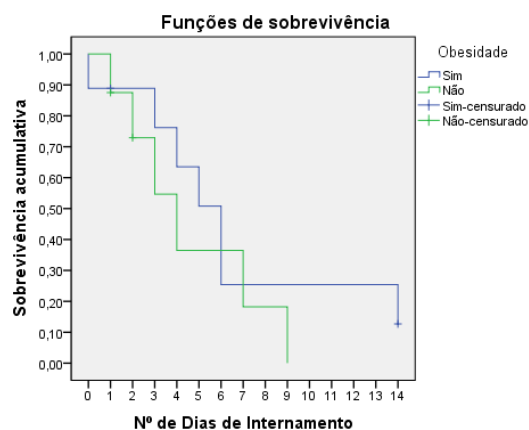


Gráfico 14 - Taxas de recuperação em função da presença de hiperlipidemia.

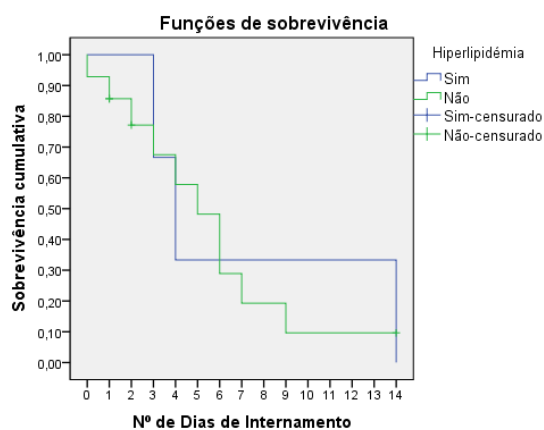


Gráfico 17 - Taxas de recuperação em função da presença de anorexia e/ou inapetência.

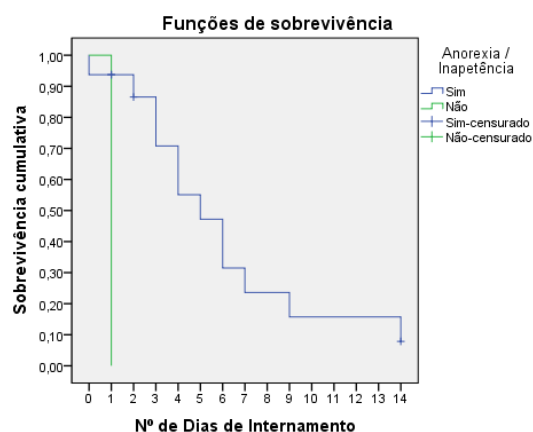


Gráfico 15 - Taxas de recuperação em função da presença de indiscrição alimentar na história clínica.

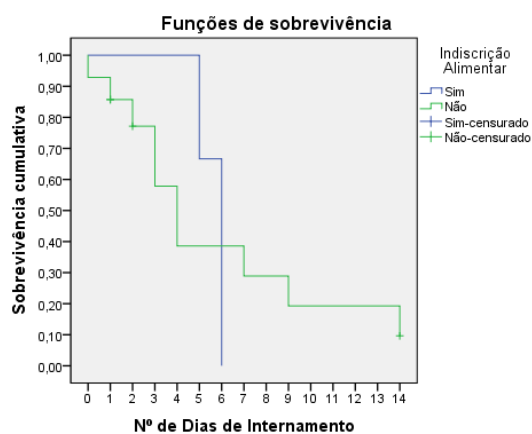


Gráfico 18 - Taxas de recuperação em função da presença de desidratação.

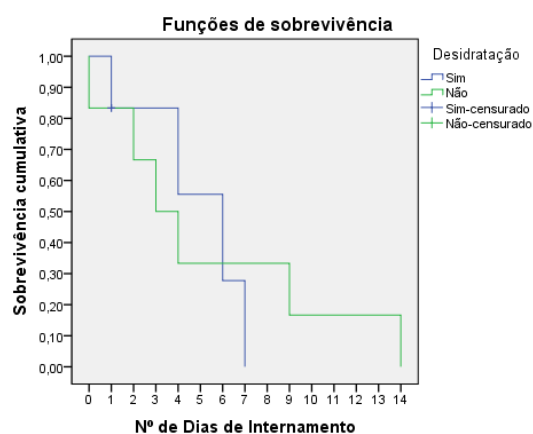


Gráfico 19 - Taxas de recuperação em função da presença de diarreia.

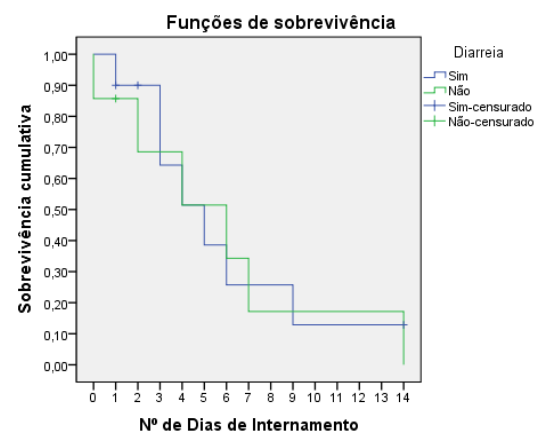


Gráfico 22 - Taxas de recuperação em função da ocorrência de perda de peso.

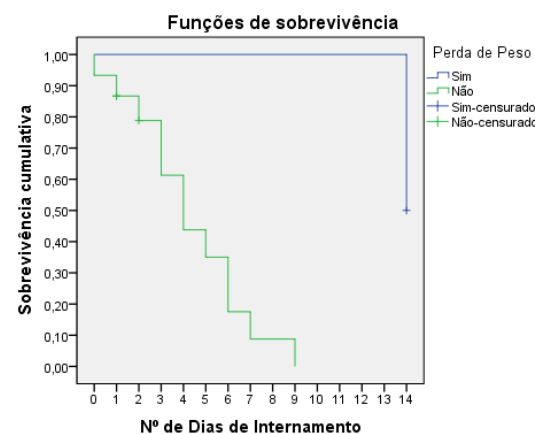


Gráfico 20 - Taxas de recuperação em função da presença de dor abdominal.

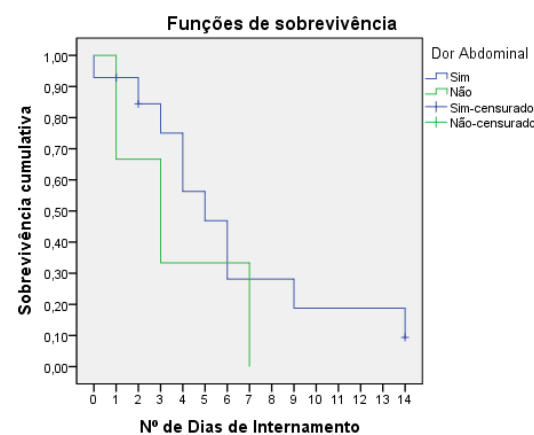


Gráfico 23 - Taxas de recuperação em função da presença de prostração.

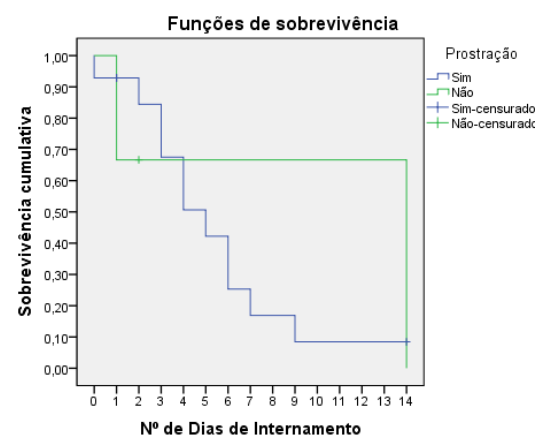


Gráfico 21 - Taxas de recuperação em função da presença de hipertermia.

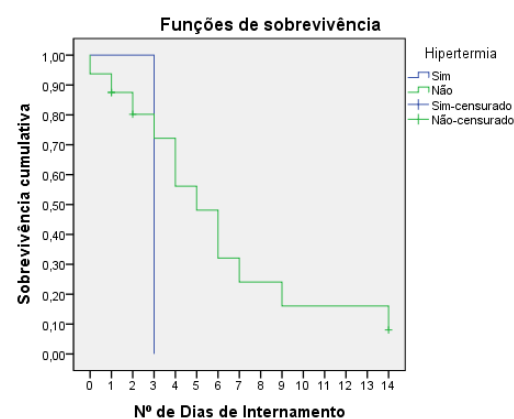


Gráfico 24 - Taxas de recuperação em função da presença de vômito.

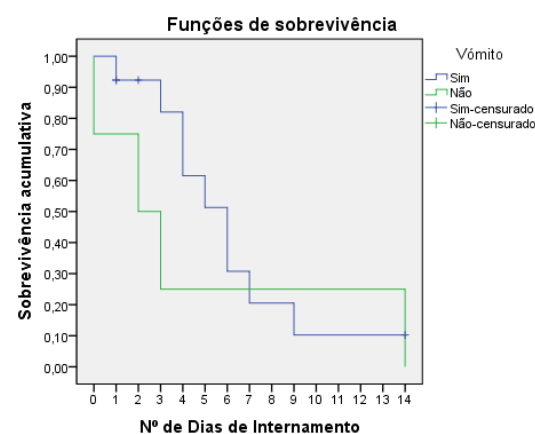


Gráfico 25 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações no leucograma.

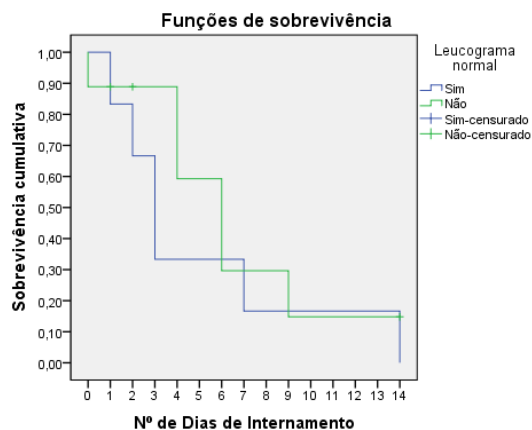


Gráfico 26 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de eosinófilos.

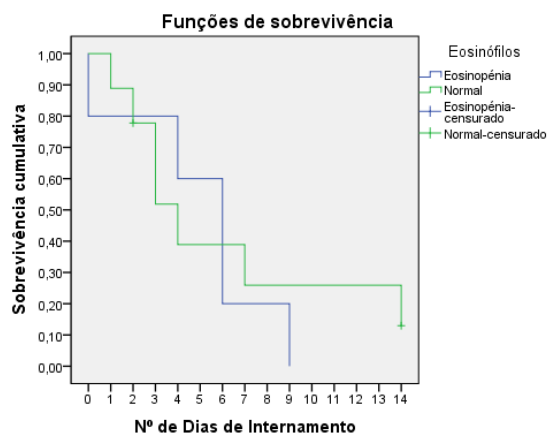


Gráfico 27 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de leucócitos.

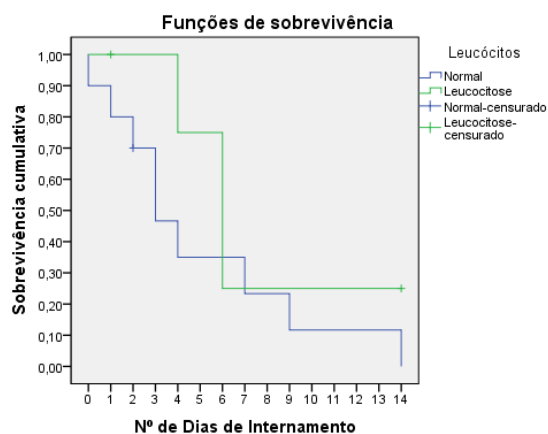


Gráfico 28 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de linfócitos.

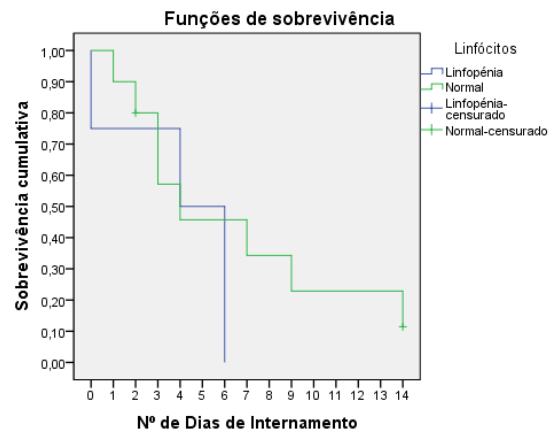


Gráfico 29 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de monócitos.

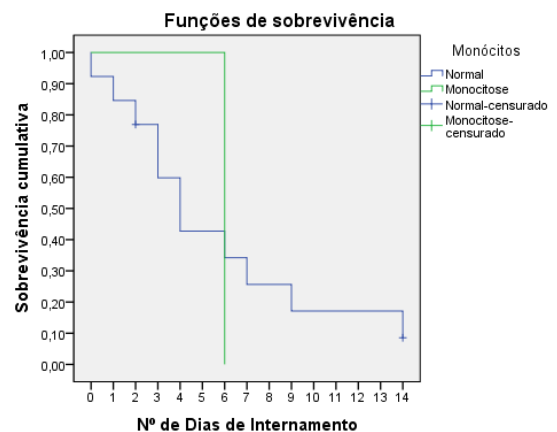


Gráfico 30 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de neutrófilos.

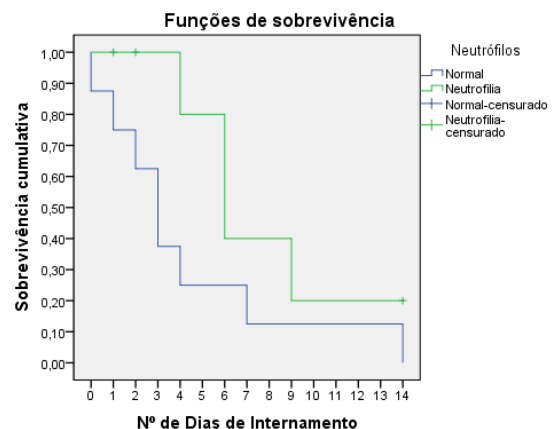


Gráfico 31 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores plaquetários.

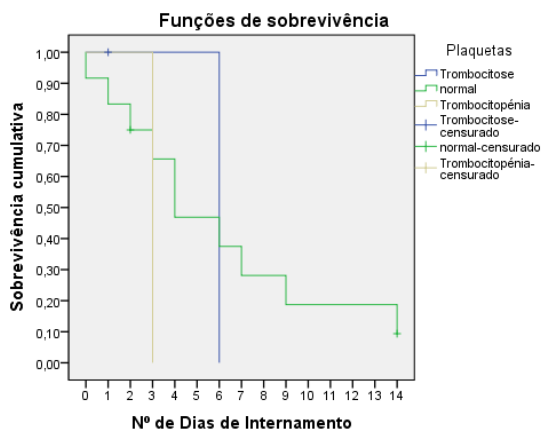


Gráfico 34 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de creatinina.

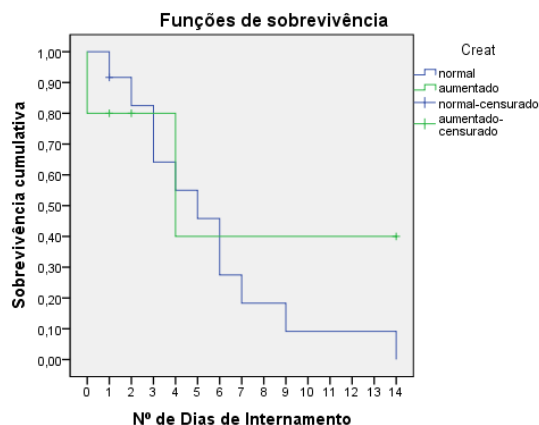


Gráfico 32 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de ALT.

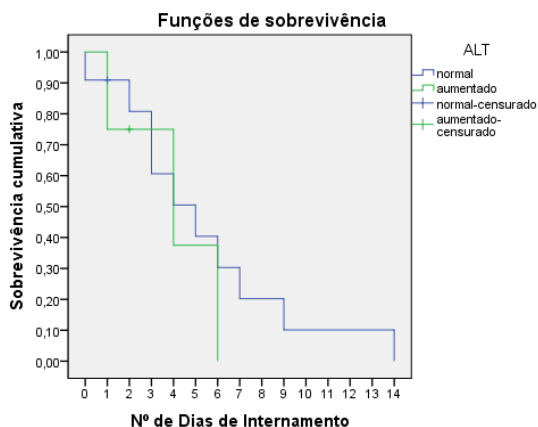


Gráfico 35 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de FAS.

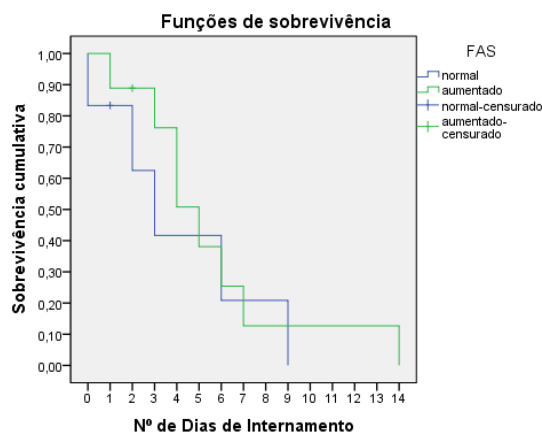


Gráfico 33 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de BUN.

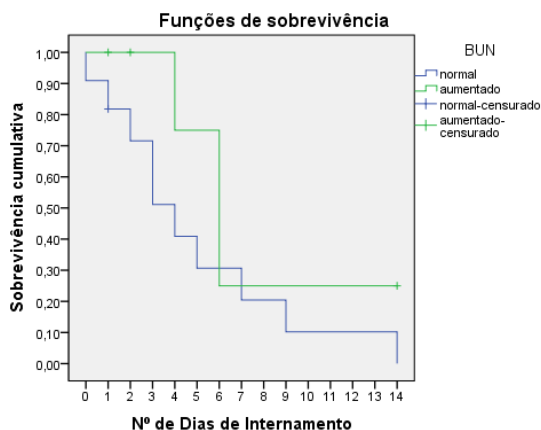


Gráfico 36 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de glicose.

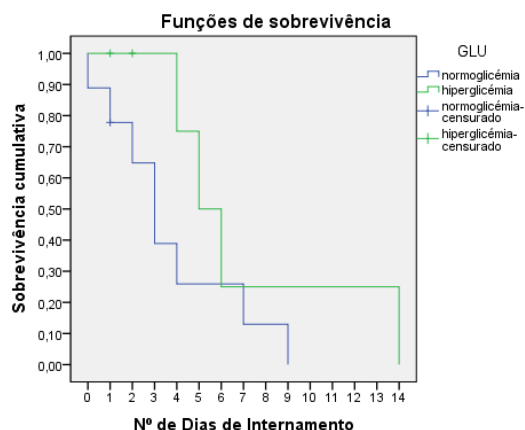


Gráfico 37 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de lipase.

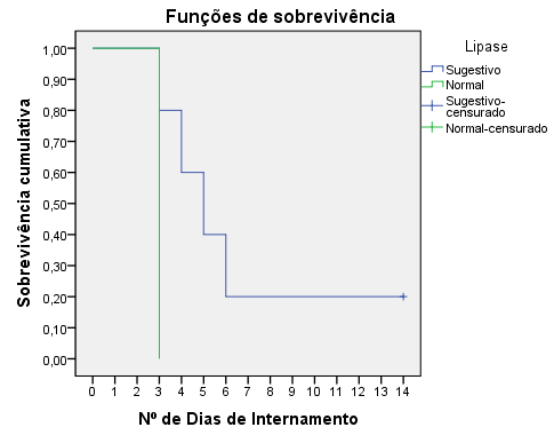


Gráfico 40 - Taxas de recuperação em função da presença de líquido abdominal livre.

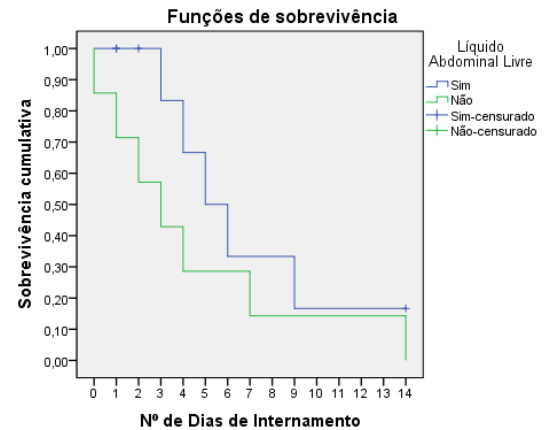


Gráfico 38 - Taxas de recuperação em função da presença de alterações nos valores de Proteínas totais.

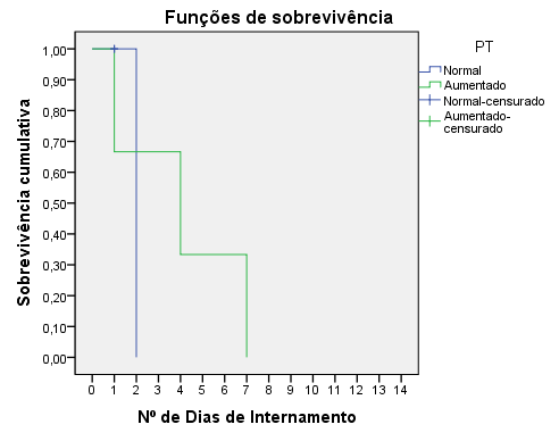


Gráfico 39 - Taxas de recuperação em função da classificação de pancreatite: aguda e grave.

